



Universidad Austral de Chile

Facultad de Ciencias
Escuela de Química y Farmacia

PROFESOR PATROCINANTE: Dr. Humberto Dölz V.
INSTITUTO : Farmacia
FACULTAD : Ciencias

PROFESOR CO-PATROCINANTE: Ana Millanao B.
INSTITUCION: Hospital Clínico Regional Valdivia

**“ESTUDIO CUALITATIVO Y CUANTITATIVO DE LAS QUINOLONAS Y
FLUROQUINOLONAS IMPORTADAS Y AUTORIZADAS PARA USO Y
DISPOSICIÓN EN MEDICINA Y EN VETERINARIA EN CHILE, EN EL PERÍODO
2002-2005. 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.

MARCELA IVETTE BARRIENTOS HITSCHFELD

VALDIVIA-CHILE

2006

AGRADECIMIENTOS

Mis sinceros agradecimientos a todas las personas que hicieron posible esta tesis:

En especial cariño y gratitud a mi patrocinante y copatrocinante. Dr. Humberto Dolz y Q.F. Ana Millanao respectivamente, quienes se transformaron en un gran ejemplo a seguir debido al amor y dedicación a nuestra profesión. Muchas gracias por su amistad, colaboración y confianza valores que me motivaron a seguir con esta gran tarea del resguardo de la salud pública.

A Q.F. Gloria Muñoz, quien gentilmente acepto ser mi profesor informante.

Al laboratorio GSK, por la facilitación de los discos compactos con el Sistema Macroscop, en especial a Dr. Antonio Morris y A Q.F. Marcela Boekemeyer.

A la Dra. Isabel Sánchez, Dra. Tatiana Tobar y Q.F Guillermo Olivares, quienes me proporcionaron los documentos de uso y disposición en el Instituto de Salud Pública.

A la Dra. Chaira Sepúlveda, quien me facilito los documentos de uso y disposición en el Servicio Agrícola y Ganadero región Metropolitana.

A mi familia; a mi amado Fierre, mis niños, mis padres y hermanos quienes con su apoyo me han impulsado a la consecución de esta meta personal y profesional.

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. SUMMARY	3
3. INTRODUCCIÓN.....	5
3.1 Generalidades sobre las quinolonas y fluoroquinolonas.	17
3.2 Relación entre estructura y actividad de las Quinolonas.	18
3.3 Clasificación.	24
3.4 Modo de acción y mecanismos de resistencia.	26
3.5. Áreas de uso de quinolonas y fluoroquinolonas y estado actual de la resistencia clínica.	32
3.6 Antecedentes seleccionados que fundamentan la hipótesis del trabajo.....	35
4. MATERIAL Y MÉTODO.....	40
4.1. Fuentes de información.	40
4.1.1. Importaciones.	40
4.1.2. Autorizaciones de uso y disposición.	41
4.1.2.1. Instituto de Salud Pública (ISP).	41
4.1.2.2. Servicio Agrícola y Ganadero (SAG).....	42
4.2. Procesamiento de datos.	43
4.3. Presentación de resultados.....	44
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	45
5.1 Datos obtenidos de sistema Macroscope.....	47
5.1.1 Datos totales de quinolonas y fluoroquinolonas importadas al país, según sistema Macroscope.....	47

5.1.2 Datos de quinolonas y fluoroquinolonas importadas al país para uso en medicina humana, según sistema Macroscopic, período 2002-2005.	49
5.1.3 Datos de quinolonas y fluoroquinolonas importadas al país para uso en medicina veterinaria, según sistema Macroscopic.	50
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).....	52
5.2.2 Datos obtenidos de quinolonas y fluoroquinolonas autorizadas para uso y disposición en medicina veterinaria por el Servicio Agrícola y Ganadero (SAG).....	54
5.3 Comparación de la cantidad total de quinolonas y fluoroquinolonas importadas, según Sistema Macroscopic, con la cantidad total de autorizaciones de uso y disposición de quinolonas y fluoroquinolonas emanadas del ISP y SAG, conjuntamente.	56
5.3.1 Comparación de los datos de quinolonas y fluoroquinolonas importadas para medicina humana, según Macroscopic, con los datos de quinolonas y fluoroquinolonas autorizadas para uso y disposición por el Instituto de Salud Pública de Chile.	57
5.3.2 Comparación de los datos de quinolonas y fluoroquinolonas importadas para medicina veterinaria, según sistema Macroscopic, con los datos de quinolonas y fluoroquinolonas autorizadas para uso y disposición por el Servicio Agrícola y Ganadero.....	59
5.4 Comparación de las toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas importadas para medicina humana y para medicina veterinaria, según Macroscopic, durante el período 2002-2005.	60
5.5 Análisis y discusión de los porcentajes de las importaciones de las quinolonas y fluoroquinolonas, obtenidas en el sistema Macroscopic, durante el período 2002-2005..	62

5.6 Análisis y discusión de los porcentajes de variación de las importaciones de las quinolonas y fluoroquinolonas, obtenidas en el sistema Macroscope, durante el período 2002-2005.....	64
5.7 Comparación de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas en medicina humana y en medicina veterinaria como grupos, durante el período 2002-2005.....	67
5.8 Comparación de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas obtenidas del sistema macroscope con los datos obtenidos de la Cámara de Comercio de Santiago, con el objeto validar el sistema macroscope, en el periodo 1998-2001.....	71
6. CONCLUSIONES Y PROYECCIONES	73
7. BIBLIOGRAFIA.	76
8. TABLAS	93
TABLA N° 1. Kilos netos de quinolonas y fluoroquinolonas importadas en Chile, según Sistema macroscope, durante el período 2002-2005.	93
TABLA N° 2. Kilos netos de quinolonas y fluoroquinolonas importadas en Chile para uso humano, según Sistema Macroscope, durante el período 2002-2005.	94
TABLA N° 3. Kilos netos de quinolonas y fluoroquinolonas importadas al país para uso veterinario, según Sistema Macroscope, durante el período 2002-2005.....	95
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 2002-2005.....	96
TABLA N° 5. Kilos netos de quinolonas y fluoroquinolonas autorizadas para uso y disposición en medicina veterinaria, por el Servicio Agrícola y Ganadero, durante el período 2002-2005.....	97

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 2002-2005.....	98
TABLA N° 7. Importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas por principio activo, según Sistema Macroscope, porcentaje de cada uno de ellos por año y porcentaje del total de los años, durante el período 2002 y 2005.....	99
TABLA N° 8. Variación de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas en los períodos 2002-2003, 2003-2004, 2004-2005 y variación promedio de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas en Chile, según información obtenida en Macroscope, durante el período 2002-2005.....	100
TABLA N° 9 Comparación de importaciones período 1998-2001, datos obtenidos de Cámara de Comercio y sistema Macroscope.....	101
9. GRÁFICOS.....	102
GRÁFICO N° 1. Toneladas totales de quinolonas y fluoroquinolonas importadas en Chile para medicina humana y para medicina veterinaria, según Sistema Macroscope, periodo 2002-2005.....	102
GRÁFICO N° 2. Toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas importadas, para uso en medicina humana en Chile, según Sistema Macroscope, durante el período 2002-2005. .	103
GRÁFICO N° 3. Toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas importadas para uso en medicina veterinaria en Chile, según Sistema Macroscope, durante el período 2002-2005.	104
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 2002 - 2005.....	105

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 2002-2005.....	106
GRÁFICO N° 6: Relación de valores obtenidos para el total de toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas importadas al país, según sistema Macroscope 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 2002-2005.	107
GRÁFICO N° 7: Relación entre las toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas importadas para medicina humana, según Sistema Macroscope y las toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas autorizadas para uso y disposición por el ISP, durante el período 2002 y 2005.	108
GRÁFICO N° 8. Relación entre las toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas importadas al país para medicina veterinaria, según Sistema Macroscope y toneladas de las quinolonas y fluoroquinolonas autorizadas para uso y disposición en medicina veterinaria por el SAG, durante el período 2002-2005.....	109
GRÁFICO N° 9. Toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas importadas para medicina humana y medicina veterinaria, según Sistema Macroscope, durante el período 2002 - 2005.....	110
GRÁFICO N° 10. Toneladas totales de quinolonas y toneladas totales fluoroquinolonas importadas para uso en medicina humana, según Sistema Macroscope, durante el período 2002-2005.....	110
GRÁFICO N° 11. Toneladas totales de quinolonas y las toneladas totales fluoroquinolonas importadas para uso en medicina veterinaria, según Sistema Macroscope, durante el período 2002-2005.....	112

GRÁFICO N° 12. Comparación de importaciones periodo 1998-2001, datos obtenidos de Cámara de Comercio y Sistema Macroscope.....	113
10. FIGURAS	114
11. ANEXO.....	121
12. ABREVIACIONES.	122

1. RESUMEN

Las quinolonas (Q) y fluoroquinolonas (FQ) son agentes antimicrobianos importantes en el tratamiento de enfermedades infecciosas del hombre. Lamentablemente en Chile, estos antimicrobianos son empleados en medicina y en veterinaria, sin tener en consideración las recomendaciones de organismos internacionales (OMS) para el resguardo de la salud pública. Un ejemplo lo constituye el hecho de que en nuestro país, no se conoce si ellos son usados correctamente y de modo prudente, particularmente, en el caso de las Q y FQ, no se conocen las cantidades importadas, los sitios donde se usan y para que se usan. El principal objetivo de nuestro estudio fue caracterizar el arsenal farmacológico de quinolonas y fluoroquinolonas importadas al país durante el período 2002-2005 y conocer los sitios de uso y el marco regulatorio correspondiente. Para ello se revisaron los datos de las importaciones del sistema Macroscope Chile. Posteriormente, se revisaron las autorizaciones de uso y disposición para medicina y para veterinaria en el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) y en el Servicio Agrícola y Ganadero (SAG), respectivamente.

En el período considerado, se importaron al país un total de 521,7 toneladas de Q y FQ, de las cuales 42,7 toneladas correspondieron a importaciones para uso en medicina y 479,0 toneladas correspondieron a importaciones para uso en veterinaria. Se autorizaron para uso y disposición en el ISP el 94,0 % 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 SAG el 65,2 % de las toneladas de Q y FQ importadas para uso veterinario (312,2 toneladas).

De las Q y FQ para uso veterinario, la flumequina fue la FQ que en mayor cantidad fue importada, alcanzando 282,3 toneladas. De las Q, el ácido oxolínico alcanzó la cifra de 144,5 toneladas. El uso mayoritario de ambos productos es en la salmonicultura. El

enrofloxacino (FQ) alcanzó las 36,4 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 34,8 toneladas. Entre las Q, el ácido nalidíxico y el ácido pipemídico, alcanzaron en conjunto la cifra de 1,1 toneladas. El levofloxacino (FQ), alcanzó las 6,9 toneladas. Contrariando las normas nacionales e internacionales, el norfloxacino (FQ) fue importado para ser empleado en veterinaria (15,8 toneladas) y para ser empleado en medicina (0,2 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 ISP, 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 SAG. Estos resultados constituyen una evidencia concluyente de que en Chile no se estarían siguiendo 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, 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 ISP, 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 in the treatment of human infections. Unfortunately in Chile, these antimicrobial agents are used in medicine and veterinary, without considering the recommendations of international organizations (OMS) to preserve public health. An example is the fact that in our country, it is not known if they are used correctly and prudently, particularly in the case of Q and FQ, the volumes imported, the places where they are used and the purposes, are not known. The main objective of our study was to characterize the pharmacological arsenal of quinolones and fluoroquinolones imported by our country during the period 2002-2005 and to know the places where they were used and the corresponding regulatory frame. Therefore the import data of the Macroscopic Chile system was consulted and analyzed. Afterwards, the approvals of use and disposal for medicine and veterinary uses were checked in the Chilean Public Health Institute (ISP) and the Agricultural and Cattle Service (SAG), respectively.

In the considered period a total of 521,7 tons of Q and FQ was imported, of which 42,7 tons for medical use and 479,0 tons for veterinary use. 94,0% of the tons of Q and FQ imported for human medicine were allowed in its use and disposal by the ISP. Nevertheless, only 65,2% of the tons of Q and FQ imported for veterinary use was allowed in its use and disposal by the SAG (312.2 tons).

Of all Q and FQ for veterinary use, the flumequine was the most imported FQ, reaching 282,3 tons. Among the Q, the oxilinic acid reached 144,5 tons. Both products are mainly used in the salmon industry. The enrofloxacin (FQ) reached an import of 36,4 tons. Nevertheless, for this fluoroquinolone it was not possible to establish the percentage of the total dedicated to chickens, pigs, calves and fishes.

From the Q and FQ for medical use, the ciprofloxacin was the most imported FQ, reaching 34.8 tons. Among the Q, the nalidixic acid and the piperidic acid reached together 1.1 tons. The levofloxacin reached 6.9 tons. In opposition to national and international norms, the norfloxacin (FQ) was imported for uses in veterinary (15.8 tons) and medicine (0.2 tons).

The results show that the amounts of Q and FQ imported for veterinary use are much higher than those imported for medical use. In addition, the results show that in contrast against the ISP, the Q and FQ for veterinary use in our country are not controlled as the present norms indicate. These norms establish as compulsory that 100% of the imports be allowed in its use and disposal, duty of the SAG on veterinary products. These results are concluding evidence that the international recommendations for the use of Q and FQ are not followed in Chile and, also highlight the urgent need that the health authorities establish that the control and regulation of all the antibacterial products imported by the country, because of the impact that its use causes in public health, be a subject of only one institution, the ISP, as the technical guide institution about medicines, in the country.

3. INTRODUCCIÓN.

La quimioterapia antimicrobiana comenzó en los años treinta con las sulfonamidas y durante el siglo veinte, se produjeron grandes cambios, tanto en los tipos de infecciones observadas como en la susceptibilidad y resistencia de los gérmenes a los antimicrobianos. Lo anterior significó no sólo una búsqueda de fármacos que fuesen más efectivos, sino que también una mayor preocupación por perfeccionar métodos, técnicas y procedimientos que hicieran más eficiente la terapéutica antimicrobiana. Entre los nuevos fármacos aparecidos, las quinolonas, y más tarde las fluoroquinolonas, enriquecieron y fortalecieron la terapia antimicrobiana. Sin duda alguna, las fluoroquinolonas, con un mecanismo de acción único, un amplio espectro de actividad y con una menor posibilidad de desarrollo de resistencia, han resultado de gran utilidad (Rubinstein, 1988; Greenfield, 1993). La evolución observada durante el transcurso del siglo veinte, permitió a los antimicrobianos salvar millones de vidas, reduciendo la morbilidad y la mortalidad de enfermedades que, previo a su aparición, se pensaba que eran incurables (WHO, 2000 a).

Sin embargo, cabe señalar que los antimicrobianos no sólo son utilizados para tratar infecciones en el hombre, sino que también son empleados en animales, en la agricultura, en la acuicultura y en el sector forestal (Levy, 1987; Dölz, 1992; WHO, 2001; Vidaver, 2002). Otra área de aplicación es en la 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, 1981; Dölz, 1999).

Lamentablemente y concomitantemente al uso de los 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 consecuencia fracasos en el tratamiento de enfermedades, aumento en el 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 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 que son insensibles a él (Levy, 1987). La combinación de uso, mal uso y abuso de estos fármacos, en distintos ecosistemas, ha favorecido al acelerado surgimiento de diferentes cepas de bacterias patógenas multiresistentes (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 éstos, a su vez, pueden transferir tal condición a otros microorganismos, trae como consecuencia un problema ecológico y de Salud Pública. Esta situación 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. Son producidos por microorganismos (hongos, actinomicetos, bacterias) y, en consecuencia, son de origen natural. También se utilizan sustancias químicas producidas en el laboratorio mediante de síntesis orgánica y se denominan agentes quimioterápicos (Pratt, 1981; Dölz, 1999). En rigor, los términos antimicrobiano y antibacteriano, como el de antibiótico y quimioterápico, son diferentes desde el punto de vista académico. Sin embargo en el presente texto, los términos antibacteriano, antimicrobiano, antibiótico y quimioterápico, serán utilizados como sinónimos.

Existen bacterias que no son afectadas por algunos antibióticos, ya sea por que carecen del sitio de acción del antibiótico o 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 de lo anterior, son la resistencia de 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 antimicrobiano, 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 el 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 de los ácidos nucleicos. 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). Las mutaciones genéticas 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 rifamicina es una mutación del gen que codifica 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 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 tres modos diferentes. La transformación, es el proceso por el cual la 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 es un virus que transporta un fragmento cromosómico de su huésped natural, la bacteria. La transducción es importante en la transferencia de resistencia a antibacterianos en cepas de *Staphylococcus aureus*, donde son transferidos genes que codifican para la 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 la 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. Desde entonces, han sido encontrados 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*, la cual 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. Los integrones en cambio, son elementos genéticos

móviles que requieren la actividad de una integrasa que catalice una reacción de recombinación sitio específico 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, insertados 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 multiresistencia 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. Estas fuentes incluyen 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, un ejemplo son las β -lactamasas que rompen el anillo β -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 acción 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 inhibidora del antibiótico, son los otros mecanismos bioquímicos por los cuales las bacterias expresan resistencia a los antimicrobianos (Hayes and Wolf, 1990; Neu, 1992; Davies, 1994; Nikaido, 1994; WHO, 1997; 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, 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 tempranamente los agentes patógenos resistentes a los antibacterianos, 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 and Kennedy, 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, demostró 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 microorganismos 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).

En el comentario editorial de *Journal Infectious Diseases* de julio 2006 (Collignon and Angulo; 2006), se destacan los trabajos de Johnson *et al* 2006 y de Lautenbach *et al* 2006, quienes sugieren que el uso de antimicrobianos en animales de alimento, pueden ser responsables de una importante contribución al actual aumento de la resistencia observada para cepas *E. coli* en el mundo. Esta situación puede empeorar si genes que codifican para la resistencia a fluoroquinolonas llegan a ser comunes sobre elementos genéticos transferibles, tales como plásmidos. El hallazgo, por lo tanto, de plásmidos que median bajos niveles de resistencia a *E. coli* y a otras bacterias entéricas es altamente preocupante (Wang *et al*, 2003; Wang *et al*, 2004; Robicsek *et al*, 2005).

3.1 Generalidades sobre las quinolonas y fluoroquinolonas.

Las primeras cuatro quinolonas, derivadas del Ácido nalidíxico y con estructuras similares, fueron el Ácido pipemídico (piridopirimidina), el Ácido oxolínico, la Flumequina (fluoroquinolona) y el Cianoxacino (cinolona), y como su predecesor se emplearon para el tratamiento de las infecciones urinarias por Gram negativos (Read *et al*, 2000).

En la década del 1980 se observó que la presencia de un anillo piperacínico en posición 7 y la presencia de un átomo de flúor en posición 6 del doble anillo mejoran la absorción oral y la actividad antimicrobiana (Koga *et al*, 1980). Surgen así las fluoroquinolonas, derivadas de naftiridinas o de quinolinas. Desde entonces y hasta el momento actual el número de moléculas sintetizadas llega a 10.000, derivadas de cualquiera de las estructuras básicas que conforman el grupo de las quinolonas. Muchas de ellas se han empleado con éxito y seguridad para el tratamiento de las infecciones tanto urinarias como sistémicas, pero otras han mostrado efectos secundarios graves que han obligado a su abandono (Gutiérrez-Zufiaurre, 2004).

En razón de esta variabilidad química, es posible definir las quinolonas como antimicrobianos formados por un anillo heteroaromático biciclíco que combina el núcleo β piridona, ácido carboxílico y un anillo aromático que puede ser naftiridina, quinolina, cinolina o piridopirimidina (Gutiérrez-Zufiaurre, 2004).

Con respecto a la estructura química de las quinolonas se puede decir que el nombre de quinolonas se ha establecido y generalizado para favorecer su comparación, dado que tienen un mismo mecanismo de acción, pero de forma estricta sólo son quinolonas derivadas de la 4-oxoquinolina o 4-quinolona.

Desde el punto de vista químico todas las quinolonas sintetizadas se engloban en cuatro grupos: 4-oxo-naftiridinas, 4-oxoquinolinas o 4-quinolonas, 4-oxocinolininas o 4-

cinolonas, y 4-oxopiridopirimidinas o 4-pirimidonas. De todas ellas, aquellas derivadas de 4-cinolininas o 4-piridopirimidinas no han sido desarrolladas puesto que, tanto la presencia de un nitrógeno en posición 2 de las cinolininas como el nitrógeno en posición 6 en las 4-piridopirimidonas, impiden la fluoración y se reduce notablemente la actividad. Todas las modificaciones van a dar lugar a variaciones en la actividad de las quinolonas frente a microorganismos y a las modificaciones en las propiedades farmacocinéticas, la toxicidad y las interacciones con otros fármacos. De esta forma y por su fácil síntesis, se han desarrollado miles de moléculas, aunque la gran mayoría de ellas no se ha seguido investigando por problemas de toxicidad o por que no aporta ventajas sustanciales sobre las existentes. (Gutiérrez-Zufiaurre, 2004).

3.2 Relación entre estructura y actividad de las Quinolonas.

Existen numerosos estudios sobre la relación entre estructura y actividad, y entre estructura y efectos secundarios de estos antimicrobianos. En la figura N°6 se presenta la estructura básica de las quinolonas, se enumeran sus posiciones y la ubicación de los distintos radicales.

Las sustituciones en las distintas posiciones podemos clasificarlas en constantes, habituales y variables. Las sustituciones constantes son las que definen al grupo. Las posiciones 3 y 4 deben ser un grupo carboxilo y un oxígeno, respectivamente, puesto que son esenciales para el transporte al interior de la bacteria y para unión de la enzima topoisomerasa. Es el lugar en que las quinolonas se unen al calcio, magnesio, hierro, etc., y determinan una disminución en su absorción (Domagala, 1994). Son habituales aquellas posiciones en que las opciones de cambio son escasas, generalmente dos. Éstas son las

posiciones X2 y X6, y en ambos casos es un nitrógeno o un carbono unido a un átomo o un radical muy pequeño. En R1, R5, R7, y X8 las posibilidades de sustitución han sido mayores, particularmente en R7; son las sustituciones variables. De todas ellas, las que afectan a N1 y R7 son esenciales, mientras que la del carbono 5 y las del átomo en posición 8 son, aunque importantes, accesorias, particularmente las del carbono 5 (Figuras N° 3, 4, 5 y 6).

Aunque algunas propiedades antibacterianas se pueden asociar con algunos radicales, hay que pensar que la molécula actúa en conjunto, por lo que las diversas sustituciones variables pueden actuar de forma positiva o negativa entre si, en cuanto a actividad antibacteriana, farmacocinética, toxicidad y perfil de interacciones.

Pocas modificaciones se han realizado en la posición 2, básicamente por la cercanía a los grupos carboxilos y ceto presentes en los carbonos 3 y 4, que son fundamentales para la unión a las topoisomeras bacterianas. De manera que el sustituyente más frecuente es un hidrógeno (Chu and Fernandes, 1989; Domagala, 1994).

En posición 6 puede existir un nitrógeno, que no admite sustitución, o un carbono, que permite la introducción de otro radical, que debe ser pequeño. La presencia de un átomo de flúor unido al carbono de la posición 6, mejora de 5 a 100 veces la actividad intrínseca de la molécula y ha dado lugar a las llamadas fluoroquinolonas. Éstas son, por tanto, derivados fluorados del ácido 3-carboxílico de la 4-quinolona o de la 4-naftiridona, ya que en el caso de las piridopirimidinas el nitrógeno en esta posición impide la fluoración, con la consiguiente disminución de la actividad. En este grupo se incluirían el ácido pipemídico y el ácido piromídico (Domagala, 1994).

Actualmente se están desarrollando nuevas quinolonas que presentan un átomo de hidrógeno en posición 6 en lugar de un átomo de flúor, ellas son las desfluoroquinolonas (Ledoussal *et al*, 1999).

Las sustituciones en R5 posiblemente influyan alterando la configuración estérica de la molécula, afectando su actividad (Llorente *et al*, 1996), aunque está fuertemente influenciada por las sustituciones en otras posiciones, dado que la mayoría de las clásicas (ciprofloxacino, ofloxacino) y nuevas quinolonas (clinafloxacino, gemifloxacino, gatifloxacino, sitalofloxacino) presentan un átomo de hidrógeno en esta posición. La presencia de un grupo amino, hidroxilo o metilo incrementa la actividad frente a Gram positivos y también frente a *Toxoplasma gondii* (Kahn *et al*, 1999).

Los posibles radicales en R8, van a influir también en la configuración estérica de la molécula (Llorente *et al*, 1996), lo cual puede implicar un cambio en la afinidad de la quinolona por una u otra topoisomerasa, probablemente debido a que el cambio de configuración afecta el acceso del antimicrobiano a la enzima o a los lugares de unión del ADN. Los diferentes sustituyentes en esta posición, van a afectar también a la actividad frente a anaerobios y a la farmacocinética, a la fototoxicidad y a la genotoxicidad de la molécula. En las 4-quinolonas, la presencia de un átomo de cloro o flúor aumenta la actividad frente anaerobios, pero aumenta también la fototoxicidad, lo que ha condicionado el abandono o la suspensión de su comercialización. La presencia de un grupo metoxi o metilo mejora la actividad frente a Gram positivos y anaerobios, incluso aunque estos sean resistentes a las antiguas fluoroquinolonas, y aumenta el poder bactericida frente a *Escherichia coli* resistente a quinolonas y *Mycobacterium tuberculosis* (Zhao *et al*, 1999).

Cabe señalar que la presencia de uno u otro radical en C8, parece determinar cual es la topoisomerasa es la diana principal para cada quinolona, al menos en los Gram positivos. La presencia de un hidrógeno (ciprofloxacino) o bien de un puente N1 y C8 (ofloxacino y levofloxacino), confiere mayor afinidad por la topoisomerasa IV, lo cual ha sido estudiado en neumococo (Jorgensen *et al*, 1999). Por el contrario, la presencia de un átomo de cloro o flúor va a determinar una mayor afinidad por DNA girasa (esparfloxacino) (Pan and Fisher, 1997).

Las 4-naftiridonas y las 8-metoxiquinolonas (gatifloxacino y moxifloxacino) tienen mejor actividad antimicrobiana en general, posiblemente debido a la afinidad tanto por una como por otra topoisomerasa, lo que explicaría que aunque la cepa mostrase doble cambio en las dos topoisomerasas, mantendría su eficacia clínica, a pesar que las CMI se elevaran ligeramente (Davies *et al*, 1999; Fukuda *et al*, 2001). Por otro lado, tanto la presencia del nitrógeno en X8 como el grupo metoxi o metilo disminuyen notablemente la posibilidad de selección de cepas resistentes a partir de cepas silvestres, no así un átomo halogenado (Dalhoff, 2001). Recientemente se ha descrito que la presencia de un grupo metoxi junto con un radical voluminoso en C7, previene la aparición de cepas resistentes en *S. Aureus* (Dalhoff, 1999). Otros posibles sustituyentes, como un grupo etilo o radicales de mayor longitud, dan lugar a un descenso en la actividad antimicrobiana de la molécula.

Las sustituciones en la valencia libre del nitrógeno de la posición 1 son variables, pero esenciales en la actividad antimicrobiana y en las características farmacocinéticas, y controlan la interferencia con teofilina. Forma parte del complejo DNA-enzima (Llorente *et al*, 1996). La adición de grupos voluminosos da lugar a un aumento en la actividad antimicrobiana, tanto frente a Gram negativos como positivos (Nakane 1995).

Las sustituciones en 7, al igual que las realizadas en 1 son variables pero esenciales. Esta posición interactúa directamente con la DNA girasa o topoisomerasa IV. Está bien establecido que la presencia de grupos heterocíclicos nitrogenados de cinco (aminopirrolidinas) o seis (piperacinas) átomos proporcionan una mayor actividad antimicrobiana, entre otros radicales. En general, la presencia de una aminopirrolidina (gatifloxacino) mejora la actividad frente a Gram positivos, mientras que una piperazina (ciprofloxacino, norfloxacino, ofloxacino) mejora la actividad frente a Gram negativos (Peterson, 2001). Los metil derivados de piperacinas (levofloxacino) o de aminopirrolidinas

(gatifloxacino), mejoran la actividad frente a Gram positivos, aumentan la solubilidad y la vida media de eliminación (Piddock *et al*, 1998; Boswell and Wise, 1998)

Un fenómeno relacionado con el radical C7 es que va a influir, como el radical en C8, en determinar la diana principal de la quinolona, al menos en *S. pneumoniae*, ya que para el moxifloxacino la diana principal va a ser la DNAGirasa (Alovero *et al*, 2000, Pestova *et al*, 2000).

Por tanto se puede concretar que la mejor sustitución en C7 para aumentar la actividad frente a Gram negativos es piperazina, después las aminopirrolidinas, las amino-metiloximino-pirrolidinas y los azabicyclos, seguidos de 3-metil-piperacinas y finalmente las dimetilpiperacinas (Appelbaum, 2000).

En los Gram positivos, en cambio, la presencia de moléculas cíclicas de cinco átomos, aminometiloximopirrolidinas, mejora la actividad con respecto a la presencia de azabicyclos, y éstos mejoran la de las aminopirrolidinas. En cuanto los sustituyentes cíclicos de seis átomos, el más activo es el anillo 3-metil-piperacina, seguido del anillo 3,5-dimetil-piperacina y 4-metil-piperacina, y por último el anillo piperacínico (ciprofloxacino, norfloxacino).

Al anillo quinolona se puede condensar otro anillo entre 1 y 8, como es el caso de ofloxacino y levofloxacino. Aparecen así las benzoxacinas. Desde un punto de vista estructural, este anillo puede considerarse como una unión de un grupo metilo en N1 y un grupo metoxi en 8, y dan lugar a una oxacina. En este caso la actividad es ligeramente menor que la de un ciclopropilo frente a un Gram negativo, aunque la forma l-isómera de ofloxacino (levofloxacino) mejora notablemente la actividad frente a los Gram positivos. Es necesario, por tanto, en la relación entre estructura y actividad, valorar la isomería de las moléculas, ya que muchas quinolonas son mezclas racémicas (Lister and Sanders, 1999).

Otras moléculas de quinolonas que recientemente se han desarrollado son las 2-piridonas que muestran mayor afinidad, que las quinolonas clásicas, por las topoisomerasa

tipo II, DNAGirasa y topoisomerasa IV. Cabe señalar que ambos tipos de quinolonas presentan similar afinidad por la DNAGirasa en Gram negativos y por la topoisomerasa IV en Gram positivos (Blanche *et al*, 1996; Li, *et al*, 2000).

En resumen, la presencia de un ciclopropilo en R1 y un metilo o metoxi en C8, o la presencia de un nitrógeno en X8, son los mejores sustituyentes, aunque a expensas de los radicales presentes en otras posiciones. Posiblemente, cualquiera de los tres cambios mencionados en C8, aumente el número de dianas en las topoisomerasa tipo II, lo que se traduciría en que se necesitaría dos o más mutaciones para ver reducida su eficacia clínica. Las variaciones en C7 son importantes para la eficacia clínica, ofreciendo una mayor actividad aquellas que presentan radicales voluminosos (anillos de cinco o seis átomos con algún sustituyente en el anillo), así como menor probabilidad de selección de cepas resistentes o afectación por sistemas de flujo. Finalmente, el cambio del carbono C4 y C5 por un nitrógeno (2-piridonas), la adición de un radical metilo en C5 y el cambio del flúor de C6 por un átomo de hidrógeno (desfluoroquinolonas) o por un grupo amino (6-aminoquinolonas), parecen ser eficaces y posiblemente van a propiciar la síntesis de nuevas moléculas.

En cuanto a la relación entre estructura y efectos adversos, puede concluirse que en general las quinolonas son fármacos muy seguros, cuyos efectos secundarios más frecuentes son leves, y pueden utilizarse por vía oral o parenteral. Algunas alteraciones digestivas y artropatía no parecen tener relación con las modificaciones químicas de las distintas moléculas. Sin embargo, la cristaluria, las alteraciones neurológicas y la fototoxicidad, sí parecen estar muy relacionadas con estas modificaciones (Domagala, 1994; Bryskier and Chantotnd, 1995). Desde un punto de vista de biodisponibilidad, cabe señalar que la presencia de ácido carboxílico en C3 y del grupo oxo en posición 4 influye en el hecho de que las quinolonas quelan algunos cationes, como Ca^{2+} , Mg^{2+} y Fe^{2+} , y por tanto todos aquellos fármacos o compuestos que contengan estos cationes tienden a disminuir su absorción oral,

pudiendo conducir a fracasos en los tratamientos (Lomaestro and Bailie, 1991). Puesto que este efecto se debe a la estructura base de las quinolonas, la interacción con metales se produce con todas ellas (Shentag and Nix, 1990).

3.3 Clasificación.

Existe tendencia de usar nomenclatura similar a las cefalosporinas, por lo que actualmente se clasifica a las fluoroquinolonas en generaciones. De primera generación son las moléculas históricamente más antiguas y que definen los núcleos básicos de las quinolonas como ácido nalidíxico, ácido piromídico, ácido oxolínico, cinoxacina, ácido pipemídico y flumequina. Caracterizadas estructuralmente por la ausencia de un radical 6-fluoro, con excepción de la flumequina. Estas moléculas se caracterizan por su reducido espectro de actividad y en términos generales, como agentes quimioterápicos sólo son útiles en infecciones del tracto urinario (Gootz and Brighty, 1998; Andriole, 1998).

Las fluoroquinolonas de segunda generación se caracterizan fundamentalmente por la presencia de flúor en posición 6 y de piperazina o metil piperazina en posición 7. Siendo la molécula estrella de esta generación el ciprofloxacino y otros miembros representantes son norfloxacino, enrofloxacino, entre otros. La actividad biológica de estas moléculas es utilizada para una serie de infecciones graves que incluyen cuadros osteoarticulares, digestivos, tejidos blandos, infecciones respiratorias e infecciones de transmisión sexual (Fink *et al*, 1994; Von Rosenstiel and Adam, 1994).

Dado que las moléculas de segunda generación presentaban una actividad sólo moderada sobre *Staphylococcus aureus* y particularmente sobre las cepas resistentes a meticilina donde rápidamente se describió resistencia (Schaeffler, 1989) y por otra parte desplegaba una leve actividad sobre *S. pneumoniae* y bacterias anaerobias (Gootz and

Brighty, 1998; Furet and Pechere, 1991), se sintetizó una serie de compuestos que químicamente se caracterizan por la presencia de grupos cíclicos en C7, siendo importantes por su frecuencia y originalidad la presencia de aminopirrolidinas y grupos azabiciclos, junto con la presencia, cada vez más frecuente, de sustituciones en los radicales C5 y C8 (Tillotson, 1996; Gootz and Brighty, 1998). Estos antimicrobianos representan una importante alternativa sobre *S. pneumoniae*, incluyendo cepas resistentes a penicilina, presenta una mayor actividad anti-estafilocócica, pero no son útiles en infecciones producidas por *Staphylococcus aureus* meticilina resistentes (Tillotson, 1996; Lowy, 1998; Guinea *et al*, 1995). Sparfloxacin, levofloxacin, tosufloxacin, gatifloxacin, pazufloxacin y grepafloxacin son fluoroquinolonas de tercera generación que presentan estas características microbiológicas, además de presentar una actividad levemente superior sobre bacterias anaerobias que sus congéneres de segunda generación (Gargallo-Viola *et al*, 1991; Gootz and Brighty, 1998).

Hay autores que señalan que trovafloxacin, clinafloxacin, sitafloxacin, gemifloxacin y moxifloxacin por su actividad anti anaerobia, lo cual permite utilizarlas en infecciones polimicrobianas como las abdominales y ginecológicas, deben considerarse como quinolonas de cuarta generación (Gargallo-Viola *et al*, 1991; Phillips *et al*, 1998; Gootz, 1998).

Debe destacarse que el desarrollo de resistencia bacteriana a nuevos agentes antimicrobianos ha sido y seguirá siendo un fenómeno constante (Burke and Pestonik, 1999; Verhoef, 1999) y que a pesar de la mayor potencia de las nuevas quinolonas sobre *S. pneumoniae*, ya se ha informado de una disminución de la susceptibilidad de cepas de neumococo a varios de estos agentes (Chen *et al*, 1999). En consecuencia, deberá evaluarse con especial cuidado la indicación de nuevas quinolonas, especialmente como primera línea, en el manejo ambulatorio de cuadros infecciosos respiratorios adquiridos en la comunidad (Mommja-Marin and Carbon, 1999).

3.4 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 $A_2 B_2$ 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 estos 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. Específicamente, Ser⁸³ y Asp⁸⁷ 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 (Pidcock, 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). 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 relevante. 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).

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.

3.5. 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), por lo que ellas deben ser consideradas como 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 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 (WHO, 1998; Witte, 1998; WHO, 2001). En un estudio realizado en Minnesota (Estados Unidos), se demostró que las infecciones por *Campylobacter jejuni* resistente a fluoroquinolonas ha 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).

3.6 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 altos niveles de 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 prohíba 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 lleva 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 se cuenta con la información respecto del 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 norfloxacinó y con el ciprofloxacino, o están relacionadas estructuralmente, tal es el caso del

ciprofloxacino y enrofloxacino, análogos estructurales, el primero empleado en humanos y el segundo de uso veterinario.

Chile es el segundo productor mundial de salmones, después de Noruega, y el primer productor de truchas del mundo (SalmónChile, 2005), 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. Datos obtenidos a inicios de la actual década, muestran que en Noruega produce alrededor de 600.000 toneladas de salmón usando aproximadamente 300 toneladas de antimicrobianos (0.5 Kg de principio activo por tonelada cosechada), en cambio en Chile se producen 300.000 toneladas de salmón y se usaba 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 nivel 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 2002, 2003, 2004 y 2005, 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 2002, 2003, 2004 y 2005 (cuantitativo).
3. Determinar el porcentaje del ingreso de quinolonas y fluoroquinolonas que corresponde a medicina humana y medicina veterinaria.
4. Determinar la tendencia de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas a través de los años, para uso en medicina humana y en medicina veterinaria.
5. 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 MÉTODO.

Se realizó un estudio retrospectivo cualitativo y cuantitativo de las quinolonas y fluoroquinolonas que fueron importadas y autorizadas para uso y disposición al país para Medicina Humana y Medicina Veterinaria, entre los años 2002 y 2005.

4.1. Fuentes de información.

4.1.1. Importaciones.

Para la recolección de las cantidades importadas de quinolonas y fluoroquinolonas en medicina humana y medicina veterinaria se utilizó el sistema Macroscope. Macroscope Chile es una empresa que por más de 12 años ha trabajado en asesoría de mercado, recopilando información en discos compactos por períodos anuales con su producto INFOADUANA, que es un motor de búsqueda de la totalidad los registros de la Aduana de Chile, referente a todas las importaciones y exportaciones de empresas nacionales. El período revisado en esta fuente de información, va desde enero 1998 hasta diciembre 2005. De esta fuente, se obtiene la totalidad de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas destinadas para uso humano y veterinario.

Para validar la información obtenida por este sistema, se comparó las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas obtenidas en el período 1998-2001, con los datos obtenidos de las importaciones de los mismos fármacos en el mismo período, utilizando la base de datos de la Cámara de Comercio de Santiago, los cuales fueron extraídos de la tesis de A. Millanao (2002).

4.1.2. Autorizaciones de uso y disposición.

La ley en Chile 18.164, que establece normas de carácter aduanero, en sus artículos 2, 3, 4 y 5, concede 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. Los importadores gestionan la internación, destinación, uso y disposición de productos al país, debiendo seguir las normativas correspondientes. Los citados organismos del Estado, ejercen la tarea de fiscalización, protegiendo y garantizando a la población del país que los productos importados sean seguros, eficaces y tengan el adecuado respaldo científico, condiciones que se exigen para su registro.

4.1.2.1. Instituto de Salud Pública (ISP).

La autorización de uso y disposición de los principios activos y medicamentos para medicina humana se realiza en la Unidad de Certificación, Internación y Renovación (**UCIREN**) del ISP.

En la citada unidad, se revisó los registros de las quinolonas y fluoroquinolonas existentes en Chile y el nombre comercial con los cuales puede aparecer en la solicitud de autorización de uso y disposición, a través de la base de datos de GICONA (gestión de información de control nacional). Este es un nuevo sistema operativo que funciona en red con todos los organismos existentes del Estado, es un sistema de gestión de información de control nacional, inició sus funciones con algunas autorizaciones de uso y/o disposición básicamente en cosméticos y posteriormente con productos farmacéuticos a mediados del 2004. Este sistema opera según el reglamento del sistema nacional de control de productos farmacéuticos (DS DTO. N° 1876, De 1995 actualizado en septiembre de 2001).

Se revisó manualmente un total de noventa mil registros de solicitudes de autorización de uso y disposición de productos farmacéuticos y cosméticos, los que fueron autorizados por el ISP, durante el periodo de enero del 2002 a diciembre del 2005. Estos registros se encuentran foliados y empastados en forma correlativa. Un producto farmacéutico puede ser importado al país como producto a granel, como materia prima para estudios clínicos o desarrollo de un producto, como producto terminado y, finalmente, como producto nuevo para ser registrado. Para la obtención de datos, se revisó las autorizaciones de uso y disposición de productos a granel y producto terminado, registrando los siguientes datos: principio activo, cantidad y fecha. Como resultado de esta búsqueda, se encontraron dos quinolonas, Ácido Pipemídico y Ácido Nalidixílico, y seis fluoroquinolonas Norfloxacinó, Ciprofloxacino, Levofloxacino, Moxifloxacino, Ofloxacino y Gatifloxacino.

4.1.2.2. Servicio Agrícola y Ganadero (SAG).

En la oficina metropolitana del SAG, se revisó manualmente los registros de autorización de uso y disposición de productos farmacéuticos de uso veterinario, entregados por la Dra. Shaira Sepúlveda. Se revisó todos los registros encontrados desde el año 2001 al 2005. Esta fuente de información permitió obtener la cantidad de kilos de quinolonas y fluoroquinolonas, autorizadas para uso y disposición en medicina veterinaria, las que se importan al país como materia prima para estudios clínicos, a granel, en cuñetes o producto terminado. La información recolectada consiste en principio activo, kilos y fecha de autorización. Como resultado se obtuvo que en Chile el SAG autorizó una sola quinolona, Ácido Oxolínico, seis fluoroquinolonas, Norfloxacinó, Enrofloxacino, Flumequina, Ciprofloxacino, Danofloxacino y Sarafloxacino.

4.2. 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 de la revisión de cada una de las fuentes de información, se procedió a sumar las cantidades obtenidas de kilos netos de cada principio activo. 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 de principio activo de quinolonas y fluoroquinolonas, ya sea importadas o autorizadas.

Con los datos obtenidos de importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas en Chile, para los años 2002, 2003, 2004 y 2005, se calculó el porcentaje de variación por año, utilizando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Variación final: } \frac{\text{final} - \text{inicial}}{\text{inicial}} \times 100$$

Una vez calculado los porcentajes de variación 2002 – 2003, 2003 – 2004, 2004 – 2005, los resultados se promediaron y se obtuvo la tendencia de variación promedio de las importaciones de cada una de las quinolonas y fluoroquinolonas.

4.3. Presentación de resultados.

Se comparó las cantidades de quinolonas y fluoroquinolonas, que se utilizan en medicina humana y en medicina veterinaria, y su variación a través de los años. Con los resultados obtenidos, se diseñaron tablas y gráficos correspondientes, en concordancia y coherencia con los objetivos del trabajo.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La producción acuícola en nuestro país ha crecido enormemente en el transcurso de los años y con ello el aumento del uso de antibióticos y quimioterápicos, para prevenir y controlar la ocurrencia y difusión de enfermedades infecciosas, las que emergen debido a las condiciones de cultivo intensivo (Alderman and Michel, 1992). El consumo de agentes antimicrobianos en acuicultura ha alcanzado un alto nivel, el cual está estrechamente relacionado al alto nivel productivo alcanzado. Estas grandes cantidades de fármacos antibacterianos administrados a peces en cultivo, cuyo exacto volumen y progresión en el tiempo requieren ser conocidos, terminan en el ambiente acuático y las floras microbianas son expuestas a concentraciones crecientes de antibacterianos.

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, las consecuencias de tal práctica en el sector productivo acuicultor, hasta ahora son escasamente conocidas en nuestro país, aún cuando las evidencias científicas del fenómeno de la resistencia por uso y abuso de antibióticos son abundantes.

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 70,0% 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 los datos obtenidos de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas en el período que va comprendido entre los años 2002 y 2005. Como se ha planteado anteriormente, tales datos fueron obtenidos desde tres fuentes: Macroscope, Instituto de Salud Pública de Chile y Servicio Agrícola y Ganadero.

Se incluyen datos anteriores obtenidos de importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas en el período que comprende entre los años 1998 y 2001, tales datos fueron

obtenidos desde tres fuentes: Cámara de Comercio de Santiago, Instituto de Salud Pública de Chile y Servicio Agrícola y Ganadero (Millanao, 2002). El objetivo de tal inclusión es comparar ambos procedimientos y el grado de concordancia entre ambos como una manera de validación.

5.1 Datos obtenidos de sistema Macroscope.

5.1.1 Datos totales de quinolonas y fluoroquinolonas importadas al país, según sistema Macroscope.

Los datos obtenidos de las importaciones de las distintas quinolonas y fluoroquinolonas en el período 2002-2005, 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 2002-2005, un total de 521,7 toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas, de las cuales 145,6 toneladas correspondieron a quinolonas y 376,1 toneladas correspondieron a fluoroquinolonas. Se observa en esta tabla, que las importaciones totales de quinolonas y fluoroquinolonas en Chile aumentaron notablemente en el período comprendido entre los años 2002 y 2005, de 105,4 toneladas el año 2002 y a 172,5 toneladas el año 2005, (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 144,5 toneladas. Esta quinolona tuvo un volumen creciente de importación, el cual fluctuó desde 36,0

toneladas el año 2002, alcanzándose el máximo de 66,6 toneladas el año 2005. 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 sólo 1,1 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 282,3 toneladas. El año 2002 se importó la cantidad de 51,5 toneladas de flumequina, las cuales aumentaron el año 2003 a 100,0 toneladas, disminuyendo el año 2004 a 56,8 toneladas, la cual aumentó a 74,0 toneladas en el año 2005. 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 34,8 toneladas, estando significativamente muy por debajo de las cantidades totales importadas de la flumequina y del ácido oxolínico. Las importaciones del ciprofloxacino fluctuaron de 6,9 toneladas el año 2002, a 5,7 toneladas durante el año 2003, aumentando las importaciones el año 2004, a 10,1 toneladas y el 2005, a 12,0 toneladas. El enrofloxacino ocupó el tercer lugar dentro de las toneladas totales importadas al país, dentro del período 2002- 2005, alcanzando una cantidad de 36,4 toneladas. El norfloxacino ocupó el quinto lugar dentro del total de las importaciones, alcanzando la cantidad de 15,8 toneladas en el mismo período.

Los resultados presentados ponen de manifiesto de una manera clara 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 2002-2005.

5.1.2 Datos de quinolonas y fluoroquinolonas importadas al país para uso en medicina humana, según sistema Macroscopic, período 2002-2005.

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 humana 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 42,7 toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas para medicina humana, lo que equivale al 8,2% de las cantidades totales importadas. De este total, 1,1 toneladas correspondieron a quinolonas y 41,6 toneladas correspondieron a fluoroquinolonas. Se observa en esta tabla que las importaciones totales de quinolonas y fluoroquinolonas para medicina humana alcanzó su valor más bajo el año 2003 con 7,0 toneladas, aumentando rápidamente en los años siguientes (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 0,8 toneladas.

Durante el periodo de estudio, el ciprofloxacino fue la fluoroquinolona que alcanzó el mayor nivel de importación para uso en medicina humana, con un total de 34,8 toneladas, lo que equivale al 81,5% de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas para el sector. Se importaron 6,9 toneladas de ciprofloxacino el año 2002, bajando a 5,7 toneladas el año 2003, y aumentando a 10,1 toneladas el año 2004 y el año 2005 a 12,0 toneladas.

En los años 2002 al 2005, fue el levofloxacino la fluoroquinolona que ocupó el segundo lugar en importaciones para medicina humana, alcanzando la cifra total de 6,9 toneladas, que corresponde a un 16,2% del total de importaciones para medicina humana. De la fluoroquinolona moxifloxacino, no se pudo obtener la cantidad de principio activo

importado durante los años 2002 al 2005, 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. Las quinolonas ácido pipemídico y ácido nalidíxico, alcanzaron bajos niveles de importaciones 0,8 y 0,3 respectivamente.

La cantidad de quinolonas importadas para uso humano en este periodo, corresponde a 2,6% lo que es mucho menor en relación a las toneladas importadas de fluoroquinolonas para medicina humana que corresponde a un 97,4%.

5.1.3 Datos de quinolonas y fluoroquinolonas importadas al país para uso en medicina veterinaria, según sistema Macroscope.

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, la única quinolona importada para medicina veterinaria fue el ácido oxolínico. Se importó un total de 479,0 toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas para uso en medicina veterinaria durante el período en estudio, lo que equivale al 91,8 % de las cantidades totales importadas al país. De este total, 144,5 toneladas correspondieron específicamente a la quinolona ácido oxolínico y 334,5 toneladas correspondieron a las fluoroquinolonas. Se observa en la tabla N° 3, que las importaciones de ácido oxolínico y flumequina han aumentado notablemente con el transcurso de los años (ver gráfico N° 3).

Las importaciones de las fluoroquinolonas norfloxacin y enrofloxacin también han ido en aumento, pero no en magnitud de las citadas anteriormente. Como se explicó más arriba, el total de ácido oxolínico importado fue de 144,5 toneladas, lo que equivale al 30,2 % del total importado para el sector y su comportamiento durante el período en estudio fue el siguiente: durante el año 2002 se importaron 36,0 toneladas, no se encontraron registros de importación en el año 2003 y aumentó a 42,0 toneladas importadas el año 2004, alcanzándose la cifra máxima de 66,6 toneladas el año 2005.

Las importaciones del ácido oxolínico durante el período 2002-2005 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 282,3 toneladas, lo que equivale al 58,9% del total importado para el sector.

La flumequina tuvo un creciente volumen de importación entre los años 2002 y 2003, el cual fluctuó desde 51,5 toneladas de principio activo importado el año 2002, a 100,0 toneladas el año 2003, disminuyendo el año 2004 a 56,8 toneladas y aumentando nuevamente en el 2005 a 74,0 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 enrofloxacin, durante el período en estudio, alcanzaron las 36,4 toneladas, lo que equivale al 7,6% del total importado para el sector. Las importaciones de enrofloxacin tuvieron un incremento entre los años 2003 y 2004, con cifras que fueron desde 6,4 toneladas el año 2002, a 8,3 toneladas el año 2003, para llegar a la cifra máxima de 11,6 toneladas importadas el año 2004. Las importaciones de esta fluoroquinolona disminuyeron a 10,0 toneladas en el año 2005.

Por otra parte, el norfloxacinó fue la fluoroquinolóna que alcanzó el menor nivel de importación para uso en medicina veterinaria, durante el período en estudio, alcanzando las 15,8 toneladas. Las cantidades importadas tuvieron diferentes alzas y bajas durante este periodo 3,2 toneladas para el 2002 y una leve alza en el 2003 con 4,6 toneladas, una baja de 1,0 tonelada para el 2004 y en el año 2005 las importaciones de norfloxacinó para uso en veterinaria aumentaron considerablemente a 7,0 toneladas.

Estos resultados nos indican de modo patente, que la flumequina fue la fluoroquinolóna de mayor importación en nuestro país, seguida por la quinolóna 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, análisis y un monitoreo profundo por cuanto puede afectar 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 2002-2005, se presentan en la tabla N° 4, donde se observa los distintos principios activos y las cantidades totales autorizadas para cada uno de ellos. Se autorizaron para uso y disposición en medicina humana

las quinolonas ácido pipemídico y ácido nalidíxico, así como las fluoroquinolonas ciprofloxacino, norfloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, y ofloxacino. Se autorizaron para uso y disposición en medicina humana, un total de 40,0 toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas durante el período 2002-2005, de las cuales 0,8 toneladas correspondieron al grupo de las quinolonas y 39,2 toneladas correspondieron al grupo de las fluoroquinolonas. Las cantidades autorizadas por año fueron las siguientes: 6,7 toneladas el año 2002, 7,9 toneladas el año 2003, las que aumentaron en los años 2004 y 2005, a 11,3 y 14,1 toneladas. Se desprende de lo anterior, que las toneladas autorizadas para uso y disposición en medicina humana fue en aumento durante el periodo de estudio (ver gráfico N° 4). El ciprofloxacino fue el principio activo más autorizado para uso y disposición por el ISP, alcanzando la cifra de 33,0 toneladas, durante el período en estudio. Se autorizaron 5,0 toneladas el año 2002, 6,7 toneladas el año 2003, 9,3 toneladas el año 2004, aumentando el año 2005 a 12,0 toneladas. En segundo lugar el principio activo más autorizado para uso y disposición es el levofloxacino, alcanzando las 5,4 toneladas manteniendo sus importaciones en el transcurso de periodo, el 2002 se importaron 1,2 toneladas, el año 2003 1,0 tonelada, y en los años 2004 y 2005 1,6 toneladas. El ácido pipemídico alcanzó las 0,7 toneladas autorizadas durante el período en estudio, ocupando el tercer lugar de las autorizaciones dentro del total de medicina humana. Las cantidades totales autorizadas por año fluctuaron entre los 200,0 kilos al año 2002, disminuyendo a 51,4 kilos el año 2003, aumentando a 149,0 kilos autorizados el año 2004 y en alza nuevamente las cantidades autorizadas a 276,0 kilos el año 2005. En cuarto lugar aparece el moxifloxacino, el cual tuvo un aumento sostenido en este periodo, desde 93,0 kilos el año 2002, a 229,0 kilos el año 2005. El norfloxacino se encuentra en quinto lugar con 0,2 toneladas aproximadamente en el periodo de estudio, con 25,0 kilos los años 2002 y 2005 y con 50,0 kilos los años 2003 y 2004. Durante los años 2003, 2004 y 2005 no se encontraron registros de autorizaciones de uso y disposición para la quinolona ácido nalidíxico, sólo se

encontró autorizaciones en el año 2002, donde la cantidad de principio activo que se autorizó fue 100,0 kilos. El ofloxacino fue la fluoroquinolona con la menor cantidad de autorizaciones para uso y disposición, con 0,1 kilo el año 2002, 0,1 kilos el año 2003, a 0.3 kilos el año 2004 y 0,2 kilos el año 2005.

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 2002-2005, se presentan en la tabla N° 5, donde se observa los principios activos y las cantidades totales de las toneladas autorizadas para cada uno de ellos. Se autorizó para uso y disposición en medicina veterinaria la quinolona ácido oxolínico y las fluoroquinolonas norfloxacino, enrofloxacino, flumequina, danofloxacino y sarafloxacino. De los datos obtenidos en el SAG, se desprende que se autorizaron para uso y disposición en medicina veterinaria un total de 312,2 toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas durante el período 2002-2005, de las cuales 102,7 toneladas correspondieron específicamente a la quinolona ácido oxolínico y las 209,5 toneladas restantes correspondieron a fluoroquinolonas. Se observa además en la tabla N° 5, que las toneladas totales autorizadas para uso y disposición por el SAG durante el período 2002-2005, disminuyen en los años 2002 y 2004 y aumentan en los años 2003 y 2005 (ver gráfico N° 5). Como se explicó anteriormente, el total de ácido oxolínico autorizado durante el período en estudio, fue de 102,7 toneladas y su comportamiento fue el siguiente: durante el año 2002 se autorizó la cantidad de 7,2 toneladas, las que ascendieron a 46,15 toneladas el año 2003, para disminuir a 8,5 toneladas el año 2004, y aumentar a 40,8 toneladas el año 2005. 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 153,1 toneladas. Las autorizaciones de flumequina disminuyeron en los años 2002 y 2004 con 10,1 y 13,5 toneladas respectivamente, y una fuerte alza en el año 2003 con 52,0 toneladas y en el año 2005 con 77,5 toneladas. El enrofloxacino, otra fluoroquinolona de uso veterinario, de empleo en aves, cerdos, terneros y peces, alcanzó las 35,6 toneladas autorizadas dentro del período en estudio. El norfloxacino fue la fluoroquinolona que alcanzó tercer lugar en cantidad de autorizaciones para uso y disposición en medicina veterinaria, con 5,6 toneladas el año 2002, 4,4 toneladas el año 2003, 2,0 toneladas el año 2004 y el año 2005 con 8,3 toneladas.

Al analizar cual fue la prevalencia de las autorizaciones por el SAG para las quinolonas y fluoroquinolonas, se observó que en los años 2003 y 2005, la flumequina y el ácido oxolínico fueron los dos principios activos más autorizados.

Finalmente, para una discusión posterior, cabe destacar la no coincidencia entre los datos de las cantidades importadas de fluoroquinolonas y para la única quinolona, según macroscope y datos obtenidos del Servicio Agrícola y Ganadero, donde es evidente la menor cantidad de autorizaciones respecto de las importaciones. Este comportamiento es más claramente manifestado en los años 2002 y 2004, donde las autorizaciones corresponden al 30,7 % de lo importado en el año 2002 y a un 29,3 % de lo importado para el año 2004. El bajo porcentaje autorizado respecto a lo importado en los años citados, podría ser explicado a que los importadores no presenten la documentación pertinente al SAG y en parte debido al inadecuado almacenamiento de la información y a la inexistencia de un sistema computacional en línea con servicio de aduanas, según explicara el jefe del SAG región Metropolitana (carta adjunta en anexo).

5.3 Comparación de la cantidad total de quinolonas y fluoroquinolonas importadas, según Sistema Macroscope, con la cantidad total de autorizaciones de uso y disposición de quinolonas y fluoroquinolonas emanadas del ISP y SAG, conjuntamente.

Al comparar la información de las distintas fuentes, importaciones según sistema Macroscope, 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 quinolonas y fluoroquinolonas que se importaron, y las quinolonas y fluoroquinolonas que se autorizaron para uso y disposición por el ISP y SAG, en conjunto. Los datos obtenidos en el sistema Macroscope arrojaron un total de 521,7 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 352,1 toneladas. Es decir, hubo una diferencia de 169,5 toneladas entre lo que se importó y lo que se autorizó para uso y disposición durante el período 2002-2005, lo que corresponde a un 67,6.

En el gráfico N° 6 se muestra la relación de los valores obtenidos para el total de quinolonas y fluoroquinolonas importadas al país según Macroscope, 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.

Estos datos totales ponen de manifiesto que no todo lo que se importa se autoriza por las Instituciones contraloras (ISP-SAG). Sin embargo, falta definir cual es el grado de influencia de cada una de las Instituciones contraloras en la diferencia encontrada. Con el

objeto de caracterizar tal diferencia se comparan los datos del sistema Macroscope con los datos del Instituto de Salud Pública y Servicio Agrícola y Ganadero por separado.

5.3.1 Comparación de los datos de quinolonas y fluoroquinolonas importadas para medicina humana, según Macroscope, 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 con el sistema Macroscope 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 gran 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 con el sistema Macroscope y en el Instituto de Salud Pública de Chile tuvieron pequeñas diferencias, lo que refleja que los importadores cumplen con la normativa vigente y que el ISP mantiene una adecuada función fiscalizadora. En el período del estudio se importó un total de 42,7 toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas y se autorizó para uso en medicina humana un total de 40,0 toneladas, vale decir se autorizó el 94,0% de lo que se importó, durante los años 2002-2005.

El análisis por año demuestra que en el año 2002 se importó un total de 8,3 toneladas y se autorizó un total de 6,7 toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas para uso en medicina humana. El año 2003 se importó un total de 7,0 toneladas y se autorizó un total de 7,9 toneladas. Esta mayor autorización que la cantidad que se importa, puede ser explicada por una tardía presentación de los antecedentes de lo importado para obtener la autorización de uso y disposición, lo cual guarda correspondencia con los antecedentes analizados del año

2002. En los años siguientes, 2004 y 2005, se importa más cantidad que lo que se solicita para autorización de uso y disposición la normalización del procedimiento de la importación y la correspondiente autorización es posible observarla en el análisis del periodo completo de estudio. Las mínimas diferencias son atribuibles a la presentación inoportuna de los importadores sin atribuirle responsabilidad al ISP.

En consecuencia, los datos de las toneladas totales de quinolonas y fluoroquinolonas importadas para uso en medicina humana, obtenidas con el sistema Macroscope, muestran una coincidencia relativa aceptable con las toneladas totales autorizadas para uso y disposición por el ISP, durante el período en estudio 2002-2005. Esta información indica que del total de las toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas que se importaron al país son en su mayoría autorizadas 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, ya que dichos principios activos o productos terminados deben cumplir con los estándares necesarios para dicha aprobación. Además en la actualidad el ISP cuenta con un sistema en línea con servicios de aduana, lo que permite asegurar una mayor eficiencia en la importante y delicada tarea que le corresponde llevar a cabo.

5.3.2 Comparación de los datos de quinolonas y fluoroquinolonas importadas para medicina veterinaria, según sistema Macroscope, 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 autorizadas para uso y disposición en Chile en medicina veterinaria, obtenidas con el sistema Macroscope 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 un aumento tanto en las importaciones como en la cantidad de autorización de uso y disposición, las mayores alzas de autorización de uso y disposición se producen en los años 2003 y 2005. Se importó un total de 479,0 toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas y sólo se autorizó para uso y disposición para medicina veterinaria un total de 312,2 toneladas, durante el período 2002-2005. Vale decir, sólo se autorizó el 65,2 % de lo que se importó. El análisis por año demuestra que en el año 2002 se importó un total de 97,1 toneladas y se autorizó un total de 29,8 toneladas, la diferencia es de 67,3 toneladas. El año 2003 se importó un total de 112,9 toneladas y se autorizó un total de 108,4 toneladas, lo que arroja una diferencia de 4,5 toneladas. El año 2004 se importó un total de 111,5 toneladas y se autorizó un total de 32,6 toneladas, la diferencia es de 78,9 toneladas. El año 2005 se importó un total de 157,0 toneladas y se autorizó un total de 141,3 toneladas, la diferencia es 15,7 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 2002 y 2004 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. Como se describió anteriormente (último párrafo 5.2.2) la explicación de estos resultados reside en la función que le cabe a los importadores y al SAG, sin establecer el grado de responsabilidad que les cabe a ambos en las significativas diferencias observadas.

Hay que destacar que el volumen de las importaciones siguió siempre una tendencia al crecimiento durante el período 2002-2005. Al comparar con un período de estudio anterior entre los años 1998-2001 (Millanao, 2002) es posible observar el aumento sostenido de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas, las cuales están relacionadas con el aumento de los volúmenes de biomasa de salmones y truchas producidos desde el año 1998 al 2005.

5.4 Comparación de las toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas importadas para medicina humana y para medicina veterinaria, según Macroscope, durante el período 2002-2005.

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 2002 se importaron 8,3 toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas para uso en medicina humana y se importaron 97,1 toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas para uso en medicina veterinaria. En el año 2003 se importaron 7,0 toneladas para uso en medicina humana y se importaron 112,9 toneladas para uso en medicina veterinaria. El año 2004 se importaron para uso en medicina humana 12,4 toneladas y se importaron 111,5 toneladas para uso en medicina veterinaria. El año 2005 se importaron 14,9 toneladas para uso en medicina humana y se importaron 157,5 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 los 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, Collignon and Angulo, 2006), 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 el sistema Macroscope, durante el período 2002-2005.

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 2002-2005, la fluoroquinolona flumequina fue la molécula que en mayor cantidad fue importada, alcanzando el 54,0% del total de las importaciones. Hay que destacar que en todo el periodo las importaciones de la flumequina correspondieron a más del 43,0% de las importaciones, y en el año 2003, la flumequina, correspondió al 83,0% de las importaciones. Le sigue en volumen importado el ácido oxolínico, quinolona que alcanzó un 28,0% del total de las importaciones durante el período en estudio. Los porcentajes de las importaciones del ácido oxolínico fueron en los años 2002, 2004 y 2005, el 34,0%, 34,0% y 39,0%, respectivamente, el año 2003 no figura con importaciones. En tercer lugar, aparece el ciprofloxacino junto al enrofloxacino, estas fluoroquinolonas alcanzan el 7,0% del total de las importaciones durante el período en estudio. El porcentaje de la importación de ciprofloxacino fue menor en el años 2003 con el 5,0% de las importaciones El enrofloxacino junto al ciprofloxacino destacan el año 2004, donde alcanzan la cifra más alta, el 9,0% y 8,0% de las importaciones., respectivamente Los porcentajes de las importaciones del enrofloxacino fueron menores durante los años 2002, 2003 y 2005, alcanzando el 6,0%, 7,0% y 6,0%, respectivamente. El enrofloxacino es una fluoroquinolona que se emplea en aves, cerdos, terneros y peces, no estando autorizada para éste último específicamente. 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 82,0% de las importaciones al país, durante el período 2002-2005. El año 2002 la flumequina y el ácido oxolínico sumaron el 83,0% de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas al país. El año 2003, la flumequina sola hace el 83,0% de las importaciones. El año 2004 sumaron el 80,0% de las importaciones. Finalmente el año 2005 estos dos principios activos sumaron el 82,0% 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.- Aumento sostenido de la resistencia a Q y FQ, en todos los sitios donde ellas son usadas.
- 2.- Mayor alza a resistencia en los sitios donde el volumen y persistencia del uso es más significativo, con riesgo de aparición de elementos genéticos transferibles.
- 3.- Comportamiento de países desarrollados en sus políticas de uso de antimicrobianos.
- 4.- Recomendaciones y advertencias de la Organización Mundial de la Salud.
- 5.- 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 2002-2003, 2003-2004 y 2004-2005, 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 el sistema Macroscope, durante el período 2002-2005.

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 2002 y 2005.

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 2002-2003, 2003-2004 y 2004- 2005, así como también el porcentaje de variación promedio durante el período 2002-2005. Se observa en esta tabla, que el porcentaje de variación de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas, durante el período 2002-2003, fue de un 13,8%. El porcentaje de variación de las importaciones, durante el período 2003-2004, fue de un 3,3%, siendo el menor porcentaje de variación de las importaciones de estos antibacterianos, dentro del período en estudio. Finalmente, la variación en el período 2004-2005 fue de un 39,3%, siendo

el porcentaje de variación más alto dentro del período en estudio. Este resultado indica que las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas aumentaron en este período. El porcentaje de variación promedio de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas, de estos tres períodos, fue de un 18,8%, es decir, las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas aumentaron en promedio, por cada año del período en estudio un 18,8%.

Al analizar en detalle, podemos observar que la fluoroquinolona flumequina, tuvo un porcentaje de variación negativa en el período 2003-2004, con un valor de $-43,2\%$. El porcentaje de variación de las importaciones de flumequina, durante el período 2002-2003, fue de un $94,2\%$, siendo el mayor porcentaje de variación de flumequina, dentro del período en estudio.

El norfloxacinó es el que mayor crecimiento presenta en el período 2004-2005 con un $600,0\%$, lo que hace que tenga una variación promedio de $188,5\%$.

Finalmente, el porcentaje de variación de las importaciones de flumequina aumento, durante el período 2004-2005, alcanzando el valor de $30,2\%$. 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 $27,1\%$, dentro del período en estudio. El porcentaje de variación del ácido oxolínico, durante el período 2004-2005, fue de un $58,5\%$, el cual resultó ser el único dato de porcentaje de variación de las importaciones de ácido oxolínico durante el período en estudio. El porcentaje de variación promedio de las importaciones de ácido oxolínico, durante el período en estudio, fue de un $19,5\%$. El enrofloxacinó tuvo un porcentaje de variación, durante el período 2002-2003, de un $30,4\%$. El porcentaje de variación de las importaciones de enrofloxacinó, durante el período 2003-2004, fue de $39,5\%$. Finalmente la variación de las importaciones de enrofloxacinó, durante el período 2004-2005, tuvo un valor negativo, el cual fue de un $-14,2\%$. 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 18,6%, durante el período en estudio.

El crecimiento de la industria salmonera ha aumentado enormemente en el transcurso de estos últimos años, este comportamiento se observa con el aumento de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas para uso veterinario, 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 2002-2003, alcanzó el valor de -17.1%. El porcentaje de variación de las importaciones del ciprofloxacino, en el período 2003-2004, fue de un 78,2%. Finalmente, el porcentaje de variación en el período 2004-2005, fue de un 18,8%. El porcentaje de variación promedio de las importaciones de ciprofloxacino, durante el período en estudio, fue de un 26,6%.

El levofloxacino tuvo un porcentaje de variación durante el período 2002-2003, de un -11,4 %. El porcentaje de variación durante el período 2003-2004, fue de un 91,3% y el periodo 2004-2005 fue de un 9,3%. El porcentaje de variación promedio del levofloxacino, durante el período en estudio fue de 29,7%. El porcentaje de variación promedio de las quinolonas ácido pipemídico y ácido nalidíxico, durante el período en estudio, no se pudo obtener debido a que este principio activo no se importó en años consecutivos, sino que año por medio.

De los datos expuestos anteriormente, se puede concluir que todas las importaciones tienen una variación positiva dentro del período en estudio, a excepción del ácido pipemídico y del ácido nalidíxico , los cuales aparecen como importados año por medio (ver tabla N°8).

5.7 Comparación de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas en medicina humana y en medicina veterinaria como grupos, durante el período 2002-2005.

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 41,6 y 1,1 toneladas, respectivamente (ver tabla N° 2). Las importaciones de las fluoroquinolonas para medicina humana, aumentaron en el período comprendido entre el año 2004 y el año 2005, junto con la importación de quinolonas (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 334,5 y 144,5 toneladas, respectivamente (ver tabla N°3). Para ambos grupos las importaciones para uso en medicina veterinaria de quinolonas y fluoroquinolonas tuvieron diferentes alzas y bajas durante el período en estudio (ver gráfico N° 11).

Otro punto que parece de alto interés destacar, es el hecho de que el norfloxacin y el ciprofloxacino son importados y autorizados para uso y disposición tanto en medicina humana como en medicina veterinaria, lo cual representa un hecho grave. Tal comportamiento en Chile resulta ser inaceptable e inédito en los países desarrollados. Al respecto, las recomendaciones internacionales establecen que los fármacos antimicrobianos usados en el hombre no tengan relación química 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 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° 7).

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 altos niveles de 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 altos niveles de 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.

Aún cuando se describe que la quinolonas y fluoroquinolonas “curan” de plasmidios, recientes publicaciones dan cuenta de la aparición de elementos genéticos transferibles de baja resistencia de *E. coli* y a otras enterobacterias (Wang *et al*, 2003; Wang *et al*, 2004; Robicsek *et al*, 2005; Collignon and Angulo, 2006; Johnson *et al*, 2006; Lautenbach *et al*, 2006).

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 enrofloxacin) o son las mismas (norfloxacin).

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 Chile 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.

5.8 Comparación de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas obtenidas del sistema macroscope con los datos obtenidos de la Cámara de Comercio de Santiago, con el objeto validar el sistema macroscope, en el periodo 1998-2001.

Al analizar los datos obtenidos del sistema Macroscope con los datos obtenidos de la Cámara de Comercio de Santiago, extraídos de la tesis de Millanao (2002) y expresados en la tabla N° 9, se obtiene un total de 319,0 toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas para la Cámara de comercio de Santiago y 288,0 toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas para el sistema macroscope. En el gráfico N° 12 se observa que en los años 1998, 1999 y 2001 existe una concordancia en los valores, no así para el año 2000 que existe una diferencia, la cual es menor al considerar en el análisis sólo las fluoroquinolonas. Con este gráfico se puede demostrar que macroscope es una nueva herramienta y confiable, para ser utilizada como motor de búsqueda para nuevos estudios, tanto para importación como para exportación de productos.

6. CONCLUSIONES Y PROYECCIONES.

Del presente estudio, teniendo en consideración los objetivos, es posible concluir que:

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 2002-2005.
2. De las quinolonas y fluoroquinolonas importadas en Chile en el período 2002- 2005, la mayor proporción es usada en acuicultura, por cuanto se importaron un total de 521,7 toneladas de Q y FQ, de las cuales 42,7 toneladas correspondió a importaciones para medicina humana y 479,0 toneladas correspondió a medicina veterinaria.
3. El inadecuado control de los antimicrobianos en Chile, los cuales son usados en sectores diferentes al humano, no permite garantizar la protección de la salud pública ni la del medio ambiente, al favorecer la expresión de la resistencia bacteriana. Un antecedente que fundamenta esta conclusión, es que en el ISP se autorizó para uso y disposición el 94,0% de las toneladas importadas de Q y FQ (40,2 toneladas) y en el SAG autorizó para uso y disposición el 65,2% de las toneladas importadas de Q y FQ (312,1 toneladas).
4. 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 18.8 % 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 traducirá en un aumento de la producción del salmón y, en consecuencia, en un mayor consumo de quinolonas y fluoroquinolonas.

5. 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.

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 excesivo, inadecuado y en ningún caso validado 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 altos niveles de resistencia para las quinolonas y fluoroquinolonas?**

7. BIBLIOGRAFIA.

1. AARESTRUP, F. JENSEN, N. JORSAL, S. NIELSEN, T. 2000. Emergence of resistance to fluoroquinolonas among bacteria causing infections in food animals in Denmark. *Vet Rec* 146: 76-78.
2. 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.
3. ALBRECHT, R. 1997. Development of antibacterial agents of the nalidixic acid type. *Prog Drug Res* 1997 21: 9-104.
4. 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.
5. ALLIANCE FOR THE PRUDENT USE OF ANTIBIOTICS (APUA). 1999. APUA's position on the FDA's proposed framework for antimicrobial drug use in food-producing animals. En: <http://www.healthsci.tufts.edu/apua/News/AnimalFeed.html>.
6. 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.
7. ALOVERO, F. PAN, X. MORRIS, J. MANZO, R, FISHER, L. 2000. Engineering the specificity of antibacterial fluoroquinolones: Benzenesulfonamide modifications at C-7

- of ciprofloxacin change its primary target in *Streptococcus pneumoniae* from topoisomerase IV to gyrase. *Antimicrob Agents Chemother* 44:320-325.
8. ANDRIOLE, V. 1998. The quinolones prospects. In: Andriole (Ed): The quinolones. Academic press, San Diego, p 417- 29.
 9. 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. 254-262.
 10. APPELBAUM, P. HUNTER, P. 2000. The fluoroquinolones antibacterials: Past, present and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents*; 16: 5-15.
 11. 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>
 12. AUSTIN, B. AUSTIN, D. 1987. Bacterial fish pathogens. Disease in farmed and wild fish. Ellis Horwood Ltd., Chichester, England, 364 p.
 13. 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.
 14. BARNARD, F. MAXWELL, A. 2001. Interaction between DNA gyrase and quinolones: effects of alanine mutations at GyrA subunit residues Ser83 and Asp87. *Antimicrob Agents Chemother* 45 (7): 1994-2000.
 15. 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.

16. BERGER, R. GAMBLIN, S. HARRISON, S. 1996. Structure and mechanism of DNA topoisomerase II. *Nature* 379: 225-232.
17. BLANCHE, F. CAMERON, B. BERNARD, F. and COLS. 1996. Differential behaviours of *Staphylococcus aureus* and *Echerichia coli* type II DNA topoisomerase. *Antimicrob Agents Chemother* 40:2714-2720.
18. BROCK, T. MADIGAN, M. MARTINKO, J. PARKER, J. 1998. Brock: biología de los microorganismos. 8ª. Ed. Prentice Hall, Madrid, España. 1064 p.
19. BRYSKIER, A. CHANTOT, J. 1995. Classification and structure-activity relationships of fluoroquinolones. *Drugs* 49(Suppl.2): 16-28.
20. BURKE, J. PESTONIK, S. 1999. Antibiotic resistance-systems thinking, chaos and complexity theory. *Curr Op Infect Dis* 12: 317-9.
21. CHEN, D. Mc GEER, A. DE AZAVEDO, J. and COLS. 1999. Decreased suceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. *NEJM*; 341:233-9.
22. CHUD, T. FERNANDES, P. 1989. Structure-activity relationships of fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother*; 33: 131-5.
23. COLLIGNON, P. ANGULO, F. 2006. Fluoroquinolone-Resistant Escherichia coli: Food for Thought. *The Journal of Infectious Diseases* 194: 8-10.
24. CORDIÉS, L. MACHADO, L. HAMILTON, M. 1998. Quinolonas y terapia antimicrobiana. *Acta Medica* 8 (1): 58-65.
25. 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.
26. COURVALIN, P. 1990. Plasmid-mediated 4-quinolone resistance: a real or apparent absence? *Antimicrob Agents Chemother* 34 (5): 681-684.

27. CUNHA, B. 1999. Antibiotic resistance: myths, truths, and rational formulary approach. *Formulary* 34:664-682.
28. D'AOUST, J. SEWELL, A. DALEY, E. GRECO, P. 1992. Antibiotic resistance of agricultural and food borne *Salmonella* isolates in Canada: 1986-1989. *J Food Protec* 55 (6): 428-434.
29. DALHOFF, A. 1999. The C-8 methoxy group of moxifloxacin decreases the propensity for quinolone resistance development in *Staphylococcus aureus*. 37th Annual Meeting of infectious Diseases Society of America. Abstr.102.
30. DALHOFF, A. 2001. Comparative in vitro and in vivo activity of C-8 methoxy quinolone moxifloxacin and the C-8 chlorine quinolone BAY y-3118. *Clin Infect Dis* 2001(Suppl. 1): S16-S22.
31. DAVIES, J. 1994. Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science* 264: 375-381.
32. DAIVIS, T. PANKUCH, G. DEWASSE, B. JACOBS, M. APPELBAUM, P. 1999. In vitro development of resistance to five quinolones and amoxicillin clavunate in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 43: 1177-1782.
33. The Danish Integrated Antimicrobial resistance Monitoring and Research Programme (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
34. 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.

35. DÖLZ, H. 1992. Consideraciones sobre el empleo de la quimioterapia antibacteriana en salmonicultura. *Actualidad Farmacéutica* 49 (2): 7-9.
36. DÖLZ, H. 1999. La resistencia de las bacterias patógenas a los antimicrobianos, un fenómeno que requiere una urgente atención. *Pharmakon* Diciembre: 14-21.
37. DOMAGALA, J. 1994. Structure-activity and structure-side-effect relationship for the quinolone antibacterials. *J Antimicrob Chemother* 33: 658-706.
38. FALKOW, S. KENNEDY, D. 2001. Antibiotics, animals, and people-again!. *Science* 291: 397.
39. 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.
40. FINK, M. SNYDMAN, D. NIEDERMAN, M. 1994. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patient: results of multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. *Antimicrob Agents Chemother* 38: 547-57.
41. FLOREZ, J. 1997. Farmacología humana. 3ª edición. Masson, S. A. Barcelona, España. 1355 p.
42. FOUET, A. SIRARD, J. MOCK, M. 1994. *Bacillus anthracis* pXO1 virulence plasmid encodes a type 1 DNA topoisomerase. *Molecular Microbiology* 11: 471-479.
43. FUKUDA, H. KISHII, R. TAKEI, M. HOSAKA, M. 2001. Contribution of 8-methoxy group of gatifloxacin to resistance selectivity, target preference, and antibacterial activity against *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*; 45: 1649-1453.
44. FURET, Y. PECHERE, J. 1991. Newly documented antimicrobial activity of quinolones. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 10:249-54.

45. GARCÍA, J. 1998. Estructura, funcionamiento y significado de los integrones bacterianos. *Boletín informativo de la Soc. Española de Microbiología* 28: 18-22.
46. GARGALLO-VIOLA, D. ESTEVE, M. LLOVERA, S. 1991. In vitro and in vivo antibacterial activities of E-4497, a new 3-amine-3-methyl-azetidinyl tricyclic fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 442-7.
47. GUINEA, J. GARGALLO-VIOLA, D. ROBERT, M. 1995. E-4695, a new C-7 azetidinyl fluoronaphthyridine with enhanced activity against Gram positive and anaerobic pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 40: 274-7.
48. 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.
49. GOLDSTEIN, F. ACAR, J. 1995. Epidemiology of quinolone resistance: Europe and North and South America. *Drugs* 49 (Suppl, 2): 36-42.
50. GOOTZ, T. BRIGHTY, K. 1998. Chemistry and mechanism of action of the quinolone antibacterials. In: Andriole V.T (Ed): *The quinolones*. Academic Press, San Diego, California. p 29-80.
51. GORBACH, S. 2001. Antimicrobial use in animal feed- time to stop. *N Engl J Med* 345 (16): 1202-1203.
52. GUTIÉRREZ-ZUFIAURRE. 2004. Relación entre estructura y actividad y efectos adversos de las quinolonas. *Rev Esp Quimioterap* 17 (3): 232-243.
53. GREENFIELD, R. 1993. Symposium on antimicrobial therapy VII: The fluoroquinolones. *J Okla Med Assoc* 86: 166-74.
54. HAYES, J. WOLF, C. 1990. Molecular mechanisms of drug resistance. *Biochem J* 272 (2): 281-295.

55. HEILIG, S. LEE, P. BRESLOW, L. 2002. Curtailing antibiotic use in agriculture. *West J Med* 176 (1): 9-11.
56. 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.
57. 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.
58. HOOPE, D. 1995. Mode de action of fluoroquinolones. *Drugs* 58 (Suppl, 2): 6-10.
59. HOOPER, D. WOLFSON, J. 1991. Fluoroquinolones antimicrobial agents. *N Engl J Med* 324 (6): 384-394.
60. 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.
61. JOHNSON, J. KUSKOWSKI, M. MENARD, M. GAJEWSKI, A. XERCAVINS, M. GARAU, J. 2006. Similarity of human and chicken *Escherichia coli* isolates with relation to ciprofloxacin resistance status. *J Infect Dis*; 194:71-8.
62. JORGENSEN, J. WEIGEL, L. FERRARO, M. SWENSON, J. TENOVER, F. 1999. Activities of newer fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates including those with mutations in *gyrA*, *parC*, and *parE* loci. *Antimicrob Agents Chemother* 43: 329-334.
63. 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.

64. KHACHATOURIANS, G. 1988. Agricultural use of antibiotics and the evolution and transfer of antibiotic-resistant bacteria. *Can Med Assn J* 159: 1129-36.
65. KAHN, A. ARAUJO, F. BRIGHTLY, K. GOOTZ, T. REMINGTON, J. 1999. Anti-toxoplasma gondii activities and structure-activity relationships of novel fluoroquinolones related to trovafloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 43: 1783-1787.
66. KOGA, H. ITOH, A. MURAYAMA, S. SUZUE, S. IRIKURA, T. 1980. Structure-activity relationships of antibacterial 6,7- and 7,8-disubstituted 1-alkyl-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acids. *J Med Chem* 23: 1358-1363.
67. LAUTENBACH, E. FISHMAN, NO. METLY, J. *et al.* 2006. Phenotypic and genotypic characterization of fecal *Escherichia coli* isolates with decreased susceptibility to fluoroquinolones: results from a large hospital-based surveillance initiative. *J Infect Dis*; 194:79-85.
68. LEDOUSSAL, B. ALMSTEAD, J. FLAIM, C. 1999. Novel fluoroquinolone, structure-activity and design of new potent and safe agents. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco; F-544.
69. LEHNINGER, A. NELSON, D. COX, M. 1995. Principios de bioquímica. 2^a. Ed. Omega. Barcelona, España. 1074 p.
70. LEVY, S. 1987. Antibiotic use for grow promotion in animals: ecologic and public health consequences. *J Food Protec* 50 (7): 616-20.
71. LEVY, S. 1998 a. The challenge of antibiotic resistance. *Sci Amer* 278 (3):32-9.
72. LEVY, S. 1998 b. Antimicrobial resistance: bacteria on the defence. *Brit Med J* 317: 612-613.
73. LEVY, S. 1998 c. Multidrug resistance – a sign of the times. *N Engl J Med* 338: 1376-1378.

74. 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.
75. 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.
76. LI, Q. MITSCHER, L. SHEN, L. 2000. The 2-pyridone antibacterial agents: Bacterial topoisomerase inhibitors. *Med Res Rev* 20: 231-293.
77. LISTER, P. SANDERS, C. 1999. Pharmacodynamics of levofloxacin and ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 43: 79-86.
78. 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.
79. LLORENTE, B. LECLERC, F. CEDERGREN, R. 1996. Using SAR and QSAR analysis to model the activity and structure of the quinolone-DNA complex. *Bio Med Chem* 4: 61-71.
80. LOMAESTRO, B. BAILIE, G. 1991. Quinolone-cation interactions: A review. *DICP. Ann Pharmacother* 25: 1249-1258.
81. LOWY, F. 1998. *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 339:520-32.
82. 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.

83. MAGUIÑA, C. SOLARI, L. 2002. Nuevas y viejas quinolonas. *Rev Med Hered* 13 (4): 153-159.
84. 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.
85. 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.
86. MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, L. PASCUAL, A. JACOBY, G. 1998. Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet* 351: 797-799.
87. MF MANUAL FARMACOTERAPÉUTICO. 2001. MDs Ediciones, Santiago. Chile. 1520p.
88. MILLANAO, A. 2002. Estudio cuantitativo y cualitativo de las quinolonas y fluoroquinolonas importadas y autorizadas para uso y disposición en medicina y en veterinaria, en el periodo 1998-2001. Consideraciones sobre su impacto para la salud pública y el medio ambiente. *Tesis Esc. Química y Farmacia, Fac. de Ciencias, Univ. Austral de Chile, Valdivia.*
89. MØLBAK, K. BAGGESEN, D. AARESTRUP, F. EBBESEN, J. ENGBERG, J. FRYDENDAHL, K. 1999. An outbreak of multidrug-resistant, quinolone-resistant *Salmonella enterica* serotype typhimurium DT104. *N Engl J Med* 341: 1420-1425.
90. MØLBAK, K. GERNER-SMIDT, P. WEGENER, H. 2002. Increasing quinolone resistance in *Salmonella enterica* serotype enteritidis. *Emerg Infect Dis* 8 (5): 514-515.
91. 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.*
92. MOMMJA-MARIN, H. CARBON, C. 1999. What is the place of fluoroquinolones in treatment of community-acquired respiratory tract infections? *Drugs* 57:851-3.
93. 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. Medicina Veterinaria, Fac. de Medicina Veterinaria, Univ Austral de Chile, Valdivia.*
94. NAKANE, T. IYOBE, S. SATO, K. MITSUHASHI, S. 1995. In vitro antibacterial activity of DU-6859a, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 39: 2822- 2826.
95. NEU, H. 1992. The crisis in antibiotic resistance. *Science* 257: 1064-1073.
96. NIKAIDO, H. 1994. Prevention of drug access to bacterial targets: permeability barriers and active efflux. *Science* 264: 382-387.
97. NIKLITSCHKEK, E. 2001. Pre-informe final. Documento de apoyo al sistema de evaluación de impacto ambiental uso de fármacos en salmonicultura. Comisión Nacional de medio ambiente, XII Región de Magallanes y Antártica Chilena. 53 p.
98. OPPEGAARD, H. SØRUM, H. 1994. *gyrA* Mutations in quinolone-resistant isolates of the fish pathogen *Aeromonas salmonicida*. *Antimicrob Agents Chemother* 38 (10): 2460-2464.
99. 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.*

100. PAN, X. FISHER, M. 1997. Targeting of DNA gyrase in *Streptococcus pneumoniae* by sparfloxacin: Selective targeting of gyrase or topoisomerase IV by quinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 41: 471-474.
101. PESTOVA, E. MILLICHAP, J. NOSKIN, G. PETERSON, L. 2000. Intracellular targets of moxifloxacin: A comparison with other fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother* 45: 583-590.
102. PETERSON, L. 2001. Quinolone molecular structure-activity relationships: what we have learned about improving antimicrobial activity? *Clin Infect Dis* 33 (Suppl,3): S180-S186.
103. PHILLIPS, I. KING, A. SHANNON, K. 1998. In vitro properties of quinolones. In: Andriole (Ed): *The quinolones*. Academic press, San Diego, California, p 81-116.
104. PIDDOCK, L. 1998. Fluoroquinolone resistance. *Brit Med J* 317: 1029-30.
105. PIDDOCK, L. 1999. Mechanism of fluoroquinolone resistance: an update 1994-1998. *Drugs* 58 (Suppl, 2): 11-18.
106. POOLE, K. 2000. Efflux-mediated resistance to fluoroquinolones in Gram-positive bacteria and Mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 44 (10): 2595-2599.
107. PRATT, W. 1981. *Quimioterapia de la infección*. Ed. Oxorf University Press, New York, USA. 431 p.
108. PR VADEMÉCUM. 2003. 9 Edición. RL Editora Ltda. Santiago, Chile. 912 p.
109. PUGLIESE, G. FAVERO, M. 2001. Antimicrobial in animal feed. *Infec Control Hosp Epidemiol* 22 (10): 661.
110. READ, R; MORRISSEY, I; AMBLER, J. 2000. *Clinicians manual on respiratory tract infections and fluoroquinolones*. Science Press, London UK.

111. ROBICSEK, A. SAHM, D. STRAHILEVITZ, J. JACOBY, G. HOOPER, D. 2005. Broader distribution of plasmid-mediated quinolone resistance in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 49: 3001-3.
112. 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.
113. ROY, P. 1995. Integrons: novel mobile genetic elements mediating antibiotic resistance in enterobacteria and *Pseudomonas*. *APUA Newsletter* 13 (3):1, 4-6.
114. RUBINSTEIN, E. 1988. International symposium on new quinolones. *Rev Infec Dis* 10 (Suppl I).
115. 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.
116. SALMÓNCHILE. 2005. Informe estadístico y de mercado diciembre 2005. Publicación de SalmónChile Asociación Gremial. 146p.
117. 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. 162-173.
118. SCHAEFLER, S. 1989. Methicilin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* resistant to quinolones. *J Clin Microbiol*; 27:335-6.
119. SHENTAG, J. NIX, D. 1990. Pharmacokinetics and tissue penetration of fluoroquinolones. Fluoroquinolones in the treatment of infectious diseases. *Physicians and Scientist* 29-44.

120. SILVER, S. PHUNG, L. 1996. Bacterial heavy metal resistance: new surprises. *Annual Review of Microbiology* 50: 753-789.
121. 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.
122. SPRATT, B. 1994. Resistance to antibiotic mediated by target alterations. *Science* 264: 388-393.
123. SWARTZ, M. 2002. Human diseases caused by foodborne pathogens of animal origin. *Clin Infec Dis* 34 (Suppl 3): 111-122.
124. TAKIFF, H. CIMINO, M. MUSSO, M. WEISBROD, T. MARTÍNEZ, R. DELGADO, M. 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 United States of America* 93: 362-366.
125. TENOVER, F. MCGOWAN, J. 1996. Reasons for the emergence of antibiotic resistance. *Am J Med Sci* 311: 9-16.
126. TILLOTSON, G. 1996. Quinolones: Structure-activity relationship and future predictions. *J Med Microbiol* 44:320-324.
127. TOMASZ, A. 1994. Multiple antibiotic-resistant pathogenic bacteria. *N Engl J Med* 330: 1247-1251.
128. 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.
129. VADEMÉCUM VETERINARIO. 2001. Séptima Edición. Ediciones y Comunicaciones Ltda. Santiago, Chile.

130. VIDAVER, A. 2002. Uses of antimicrobials in plant agriculture. *Clin Infect Dis* 34 (Suppl, 3): 107-110.
131. VERHOEF, J. 1999. Surveillance of antibiotic resistance. *Curr Op Infect Dis* 12:231-6
132. VON ROSENSTIEL, N. ADAM, D. 1994. Quinolone antibacterials. An update of their pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 47: 872-901.
133. WANG, M. TRAN, J. JACOBY, G. ZHANG, Y. WANG, F. HOOPER, D. 2003. Plasmid-mediated quinolone resistance in clinical isolates of *Escherichia coli* from Shanghai, China. *Antimicrob Agents Chemother* 47:2242-8.
134. WANG, M. SAHM, D. JACOBY, G. HOOPER, D. 2004. Emerging plasmid-mediated quinolone resistance associated with the *qnr* gene in *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 48: 1295-9.
135. WATANABE, T. 1963. Infective heredity of multiple drug resistance in bacteria. *Bact.Rev.*27:87.
136. WEGENER, H.C. BAGER, F. AARESTRUP, F. 1997. Surveillance of antimicrobial resistance in humans, food stuffs and livestock in Denmark. *Eurosurveillance* 2(3): 13.
137. WEGENER, H.C. 1999. The consequences for food safety of the use of fluoroquinolones in food animals. *Brit Med J* 317: 609-610.
138. 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.
139. 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.

140. 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.
141. 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.
142. 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.
143. WISE, R. HART, T. CARS, O. STREULENS, M. HELMUTH, R. HUOVINEN, P. SPRENGER, M. 1998. Antimicrobial resistance. *Brit Med J* 317: 609-610.
144. WITTE, W. 1998. Medical consequences of antibiotic use in agriculture. *Science* 279: 996-997.
145. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). 1997. The medical impact of the use of antimicrobials in food animals. Report of a WHO meeting. Berlin, Germany.
146. 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>.
147. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). 2000 a. Contengamos la resistencia microbiana. En: <http://www.who.int/emc/globalstrategy/straategy.html>.

148. 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>.
149. 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/emcdocuments/antimicrobial_resistance/docs/antibiotics.pdf.
114. 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.
150. 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.
151. ZHAO, B. PINE, R. DOMAGALA, J. DRLICA, K. 1999. Fluoroquinolone action against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*: Effects of a C-8 methoxy group on survival in liquid media and in human macrophages. *Antimicrob Agents Chemother* 43: 661-666.

8. TABLAS

TABLA N° 1. Kilos netos de quinolonas y fluoroquinolonas importadas en Chile, según Sistema macroscope, durante el período 2002-2005.

AÑOS	2002	2003	2004	2005	TONELADAS TOTALES PERIODO 1998-2001
QUINOLONAS (USO)					145,58
Ácido Pipemídico (M)	*	185	*	591	0,78
Ácido Nalidíxico (M)	200	*	100	*	0,30
Ácido Oxolinico (MV)	35.950	*	42.000	66.550	144,50
FLUROQUINOLONAS					376,13
Ciprofloxacino (M Y M)	6.871	5.693	10.146	12.052	34,76
Norfloxacino(M y MV)	3.200	4.600	1.000	7.000	15,80
Levofloxacino (M)	1.263	1.119	2.141	2.340	6,86
Moxifloxacino(M)	**	**	**	**	**
Enrofloxacino(MV)	6.398	8.342	11.637	9.987	36,36
Flumequina (MV)	51.500	100.000	56.840	74.000	282,34
KILOS TOTALES	105.382	119.939	123.864	172.520	
TONELADAS TOTAL	105,38	119,94	123,86	172,52	521,71

* 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 Sistema Macroscope, durante el período 2002-2005.

AÑOS	2002	2003	2004	2005	TONELADAS TOTALES PERIODO 2002-2005
QUINOLONAS					1,08
Ácido Pipemídico	*	185	*	591	0,78
Ácido Nalidíxico	200	*	100	*	0,30
FLUOROQUINOLONAS					41,63
Ciprofloxacino	6.871	5.693	10.146	12.052	34,76
Norfloxacinó	**	**	**	**	0,00
Levofloxacino	1.263	1.119	2.141	2.340	6,86
Moxifloxacino	**	**	**	**	**
KILOS TOTALES	8.334	6.997	12.387	14.983	
TONELADAS TOTAL	8,33	7,00	12,39	14,98	42,70

* 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 Sistema Macroscop, durante el período 2002-2005.

AÑOS	2002	2003	2004	2005	TONELADAS TOTALES PERIODO 2002-2005
QUINOLONAS					144,50
Ácido Oxolinico	35.950	*	42.000	66.550	144,50
FLUOROQUINOLONAS					334,50
Norfloxacino	3.200	4.600	1.000	7.000	15,80
Enrofloxacino	6.398	8.342	11.637	9.987	36,36
Flumequina	51.500	100.000	56.840	74.000	282,34
KILOS TOTALES	97.048	112.942	111.477	157.537	
TONELADAS TOTAL	97,05	112,94	111,48	157,54	479,00

* No se encontraron registros del principio activo.

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 2002-2005.

AÑOS	2002	2003	2004	2005	TONELADAS TOTALES PERIODO 2002 - 2005
QUINOLONAS					0,78
Ácido Pipemídico	200	51	149	276	0,68
Ácido Nalidíxico	100	*	*	*	0,10
FLUOROQUINOLONAS					39,19
Ciprofloxacino	5.032	6.658	9.339	12.000	33,03
Norfloxacino	25	50	50	25	0,15
Levofloxacino	1.208	1.033	1.588	1.611	5,44
Moxifloxacino	93	117	130	229	0,57
ofloxacino	0	0	0	0	0,00
KILOS TOTALES	6.658,09	7.909,57	11.256,27	14.141,18	
TONELADAS TOTAL	6,66	7,91	11,26	14,14	39,97

* No se encontraron registros del principio activo.

TABLA N° 5. Kilos netos de quinolonas y fluoroquinolonas autorizadas para uso y disposición en medicina veterinaria, por el Servicio Agrícola y Ganadero, durante el período 2002-2005.

AÑOS	2002	2003	2004	2005	TONELADAS TOTALES PERIODO 2002 - 2005
QUINOLONAS (USO)					102,70
Ácido Oxolinico	7.250	46.150	8.500	40.800	102,70
FLUROQUINOLONAS					209,47
Norfloxacino	5.602	4.410	2.008	8.371	20,39
Enrofloxacino	6.603	5.807	8.578	14.621	35,61
Flumequina	10.100	52.000	13.500	77.500	153,10
Danofloxacino	96	58	42	21	0,22
Sarafloxacino	150	*	*	*	0,15
KILOS TOTALES	29.801	108.425	32.628	141.313	
TONELADAS TOTAL	29,80	108,43	32,63	141,31	312,17

* 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 2002-2005.

AÑOS	2002	2003	2004	2005	TONELADAS TOTALES PERIODO 2002 - 2005
QUINOLONAS (USO)					103,48
Ácido Pipemídico (M)	200	51	149	276	0,68
Ácido Nalidíxico (M)	100	*	*	*	0,10
Ácido Oxolinico	7.250	46.150	8.500	40.800	102,70
FLUOROQUINOLONAS					248,66
Ciprofloxacino	5.032	6.658	9.339	12.000	33,03
Enrofloxacino	6.603	5.807	8.578	14.621	35,61
Norfloxacino	5.627	4.460	2.058	8.396	20,54
Levofloxacino	1.208	1.033	1.588	1.611	5,44
Moxifloxacino	93	117	130	229	0,57
ofloxacino	0	0	0	0	0,00
Flumequina	10.100	52.000	13.500	77.500	153,10
Danofloxacino	96	58	42	21	0,22
Sarafloxacino	150	*	*	*	0,15
KILOS TOTALES	36.459,09	116.334,57	43.884,27	155.454,18	
TONELADAS TOTAL	36,46	116,33	43,88	155,45	352,13

*No se encontraron registros del principio activo.

M: Medicina

MV: Medicina Veterinaria

TABLA N° 7. Importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas por principio activo, según Sistema Macroscope, porcentaje de cada uno de ellos por año y porcentaje del total de los años, durante el período 2002 y 2005.

AÑO	Importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas					Porcentaje por año(% año) y porcentaje				
	por principio activo (KN)					del total de años(%t)				
	2002	2003	2004	2005	ΣKN	% .2002	% .2003	% .2004	% .2005	% .TON
PIP	*	185	*	591	776	0%	0%	0%	0%	0%
NAL	200	*	100	*	300	0%	0%	0%	0%	0%
OXO	35.950	*	42.000	66.550	144.500	34%	0%	34%	39%	28%
CIP	6.871	5.693	10.146	12.052	34.762	7%	5%	8%	7%	7%
NOR	3.200	4.600	1.000	7.000	15.800	3%	4%	1%	4%	3%
LEV	1.263	1.119	2.141	2.340	6.863	1%	1%	2%	1%	1%
MOX	**	**	**	**	0	0%	0%	0%	0%	0%
ENR	6.398	8.342	11.637	9.987	36.364	6%	7%	9%	6%	7%
FLU	51.500	100.000	56.840	74.000	282.340	49%	83%	46%	43%	54%
KN TOTALES	105.382	119.939	123.864	172.520	521.705	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
TON TOTALES	105,38	119,94	123,86	172,52	521,71	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00

PIP: ácido pipemídico CIP: ciprofloxacino MOX: moxifloxacino

NAL: ácido nalidíxico NOR: norfloxacino ENR: enrofloxacino

OXO: ácido oxolínico LEV: levofloxacino 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 2002-2003, 2003-2004, 2004-2005 y variación promedio de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas en Chile, según información obtenida en Macroscope, durante el período 2002-2005.

IMPORTACIONES DE QUINOLONAS FLUOROQUINOLONAS					PORCENTAJE DE VARIACIÓN			
AÑO	2002	2003	2004	2005	% V 2002-2003	% V 2003-2004	% V 2004-2005	VARIACIÓN PROMEDIO
QUINOLONAS								
PIP	0	185	*	591	0,00	0,00	0,00	0,00
NAL	200	*	100	*	0,00	0,00	0,00	0,00
OXO	35.950	*	42.000	66.550	0,00	0,00	0,58	0,19
FLUOROQUINOLONAS								
CIP	6.871	5.693	10.146	12.052	-0,17	0,78	0,19	0,27
NOR	3.200	4.600	1.000	7.000	0,44	-0,78	6,00	1,88
LEV	1.263	1.119	2.141	2.340	-0,11	0,91	0,09	0,30
MOX	**	**	**	**	0,00	0,00	0,00	0,00
ENR	6.398	8.342	11.637	9.987	0,30	0,39	-0,14	0,19
FLU	51.500	100.000	56.840	74.000	0,94	-0,43	0,30	0,27
Total	105.382	119.939	123.864	172.520	0,14	0,03	0,39	0,19

* No se encontró registros del principio activo.

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

TABLA N° 9 Comparación de importaciones período 1998-2001, datos obtenidos de Cámara de Comercio y sistema Macroscope.

C. DE COMERCIO.	1998	1999	2000	2001	totales
FLUMEQUINA	33.900	29.000	56.825	50.600	170.325
AC. OXOLINICO	18.993	27.750	30.853	37.600	115.196
AC. NALIDIXÍCO	0.4	350	*	240	590
ENROFLOXACINO	4.059	7.729	14.062	5.300	31.150
AC.PIPEMIDÍNICO	1.137	250	600	*	1.987
total kilos netos	58.089	65.079	102.340	93.740	319.248

MACROSCOPE	1998	1999	2000	2001	totales
FLUMEQUINA	29.492	23.500	52.425	57.075	162.492
AC. OXOLINICO	17.492	27.950	19.853	26.250	91.545
AC. NALIDIXÍCO	0.36	350	*	300	650
ENROFLOXACINO	4.059	10.115	11.076	5.875	31.125
AC.PIPEMIDÍNICO	1.137	350	650	100	2.237
total kilos netos	52.180	62.265	84.004	89.600	288.049

*Los datos de Cámara de Comercio fueron obtenidos de Tesis A. Millanao, 2002.

9. GRÁFICOS.

GRÁFICO N° 1. Toneladas totales de quinolonas y fluoroquinolonas importadas en Chile para medicina humana y para medicina veterinaria, según Sistema Macroscope, período 2002-2005.

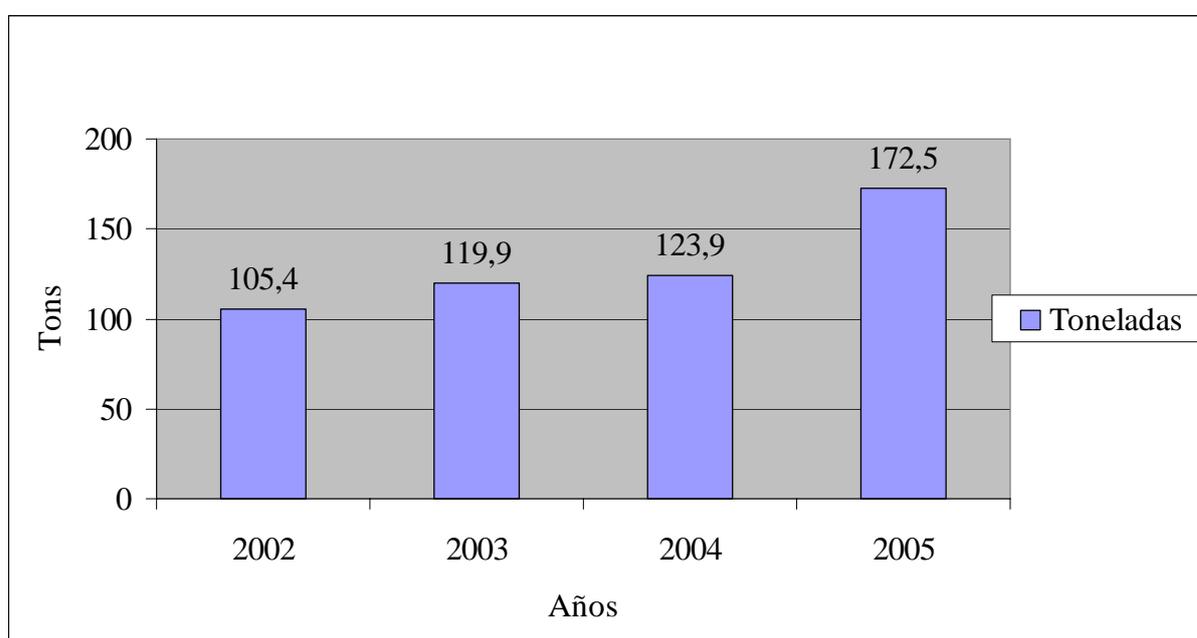


GRÁFICO N° 2. Toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas importadas, para uso en medicina humana en Chile, según Sistema Macroscopie, durante el período 2002-2005.

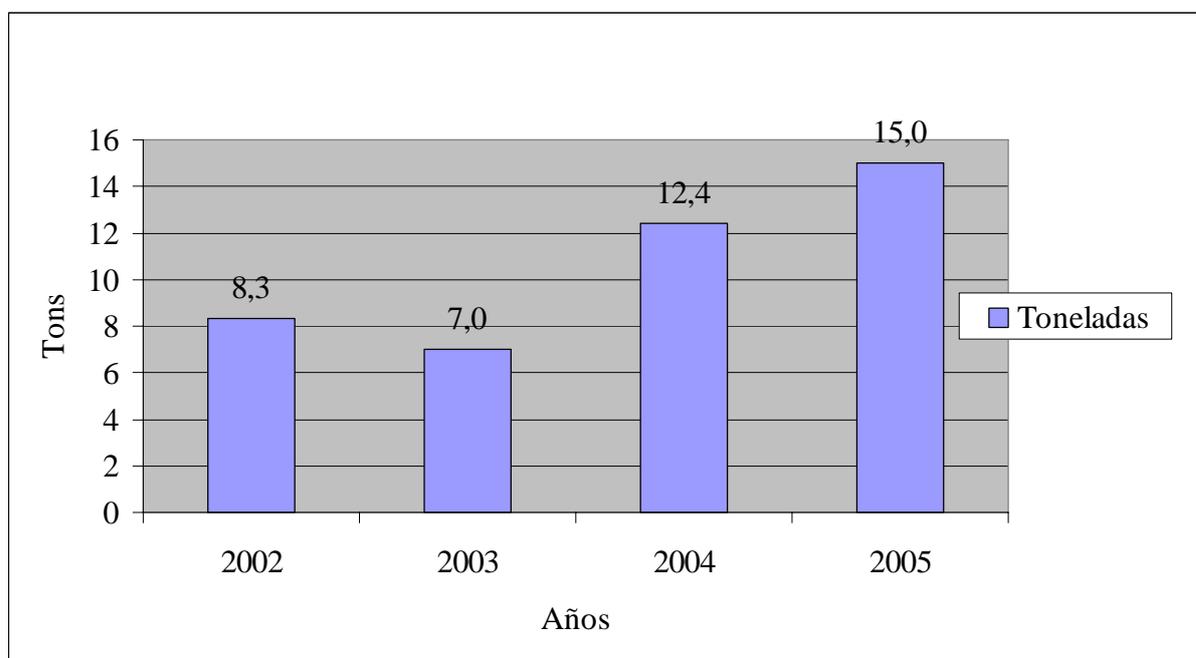


GRÁFICO N° 3. Toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas importadas para uso en medicina veterinaria en Chile, según Sistema Macroscope, durante el período 2002-2005.

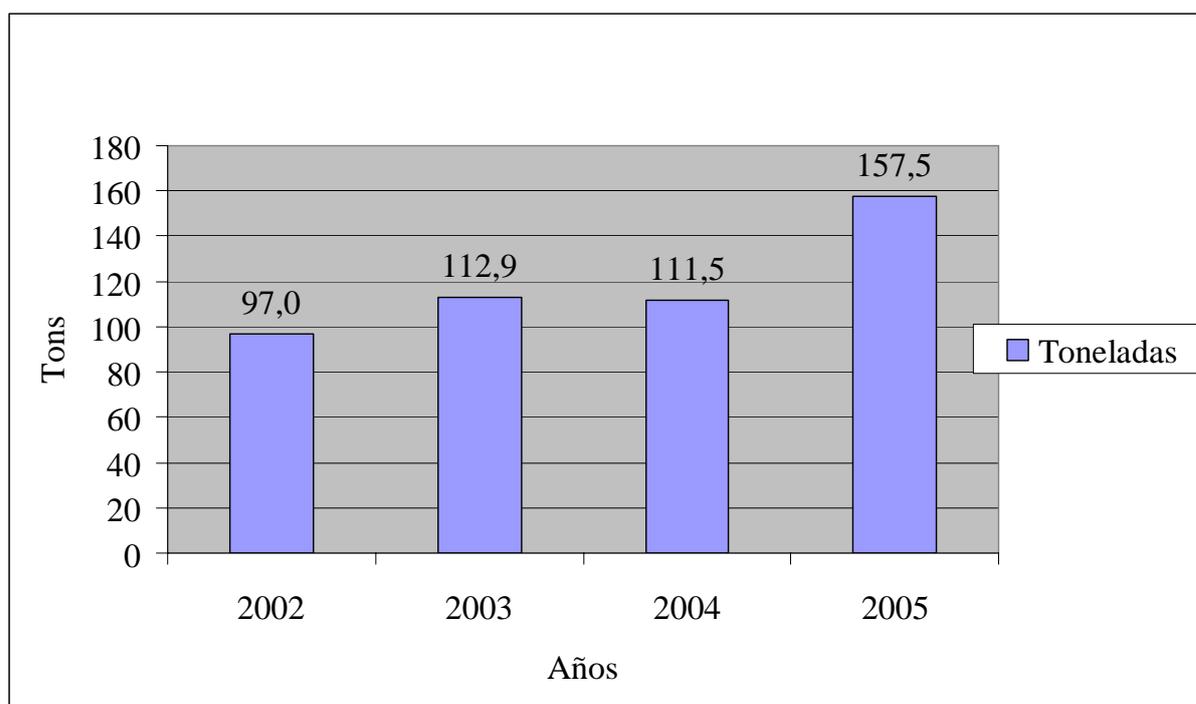


GRÁFICO N° 4. Toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas autorizadas para uso y disposición en medicina humana por el Instituto de Salud Pública, durante el período 2002 - 2005.

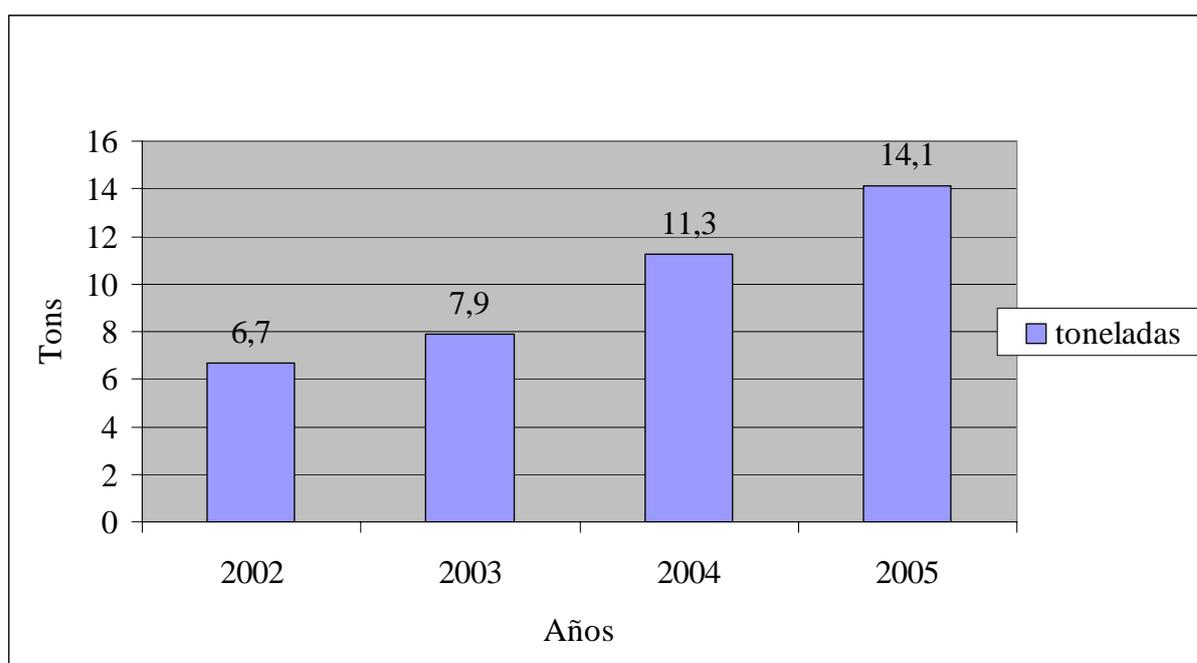


GRÁFICO N° 5. Toneladas totales de quinolonas y fluoroquinolonas autorizadas para uso y disposición en medicina veterinaria, según Servicio Agrícola y Ganadero (SAG), durante el período 2002-2005.

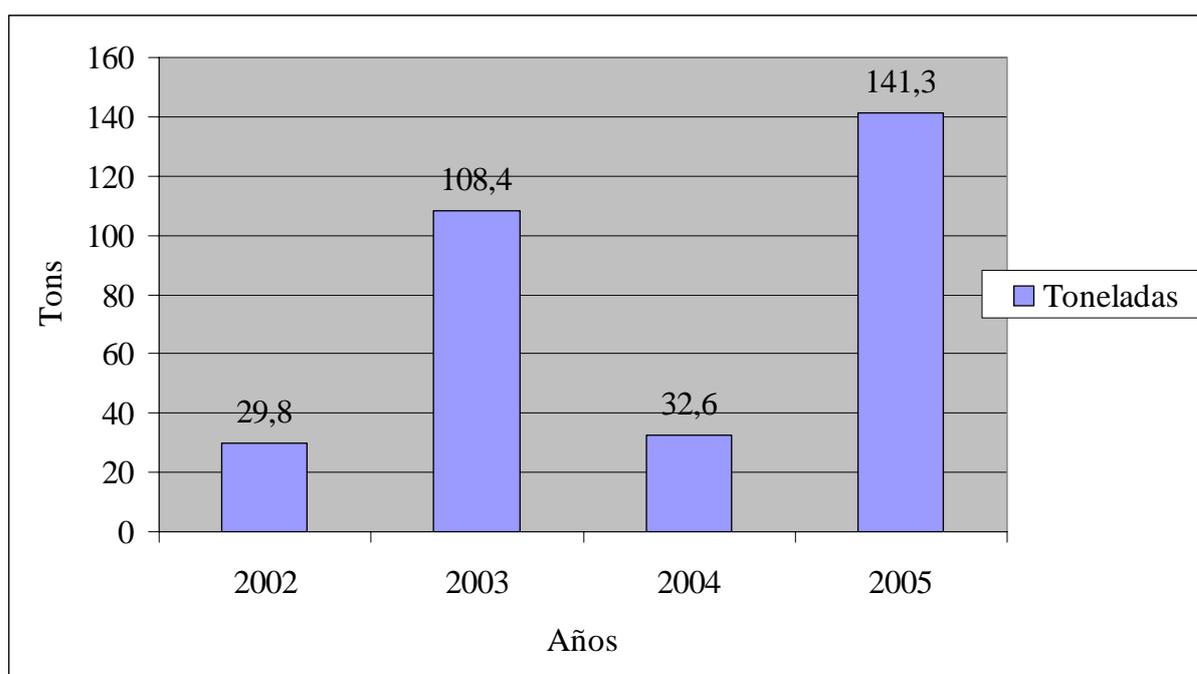
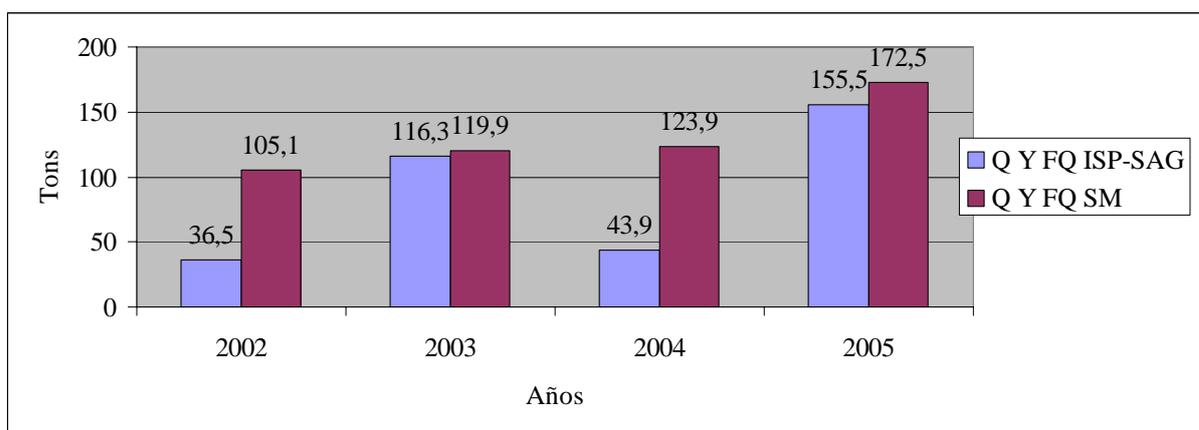


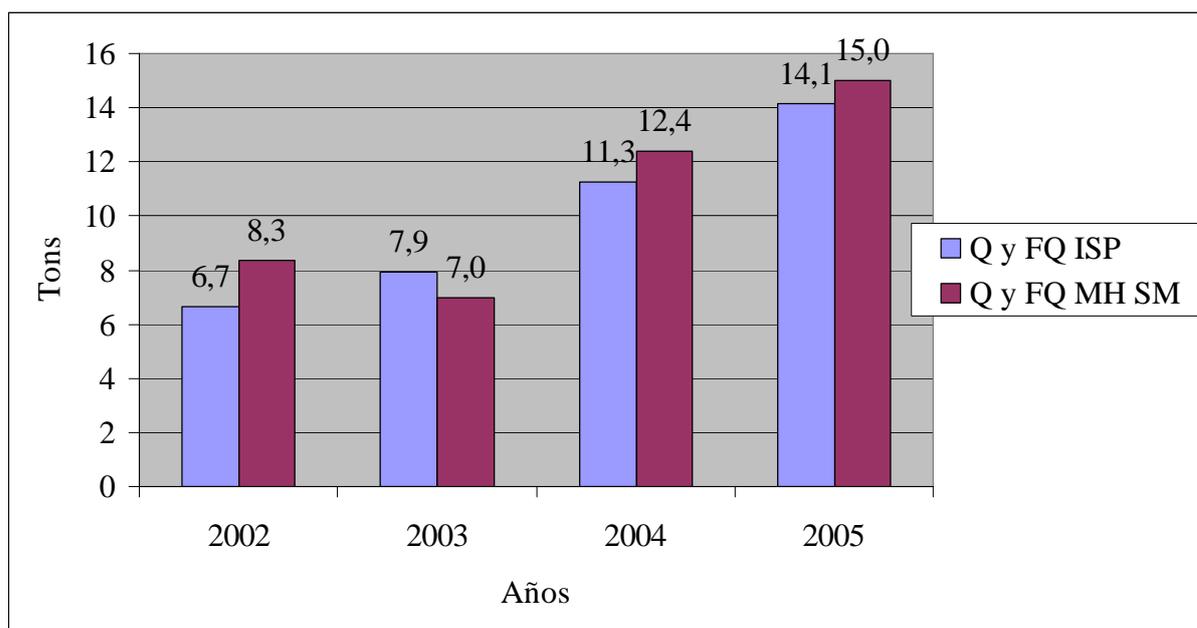
GRÁFICO N° 6: Relación de valores obtenidos para el total de toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas importadas al país, según sistema Macroscope y el total de toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas autorizadas para uso y disposición en medicina humana y medicina veterinaria por ISP y SAG, conjuntamente, durante el período 2002-2005.



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

Q y FQ SM: Quinolonas y fluoroquinolonas totales importadas al país, según Sistema Macroscope.

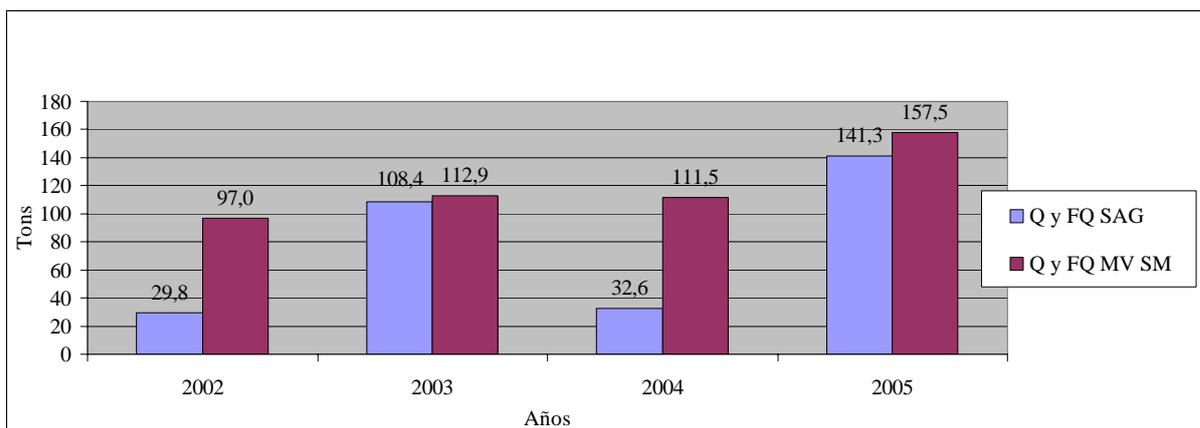
GRÁFICO N° 7: Relación entre las toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas importadas para medicina humana, según Sistema Macroscopio y las toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas autorizadas para uso y disposición por el ISP, durante el período 2002 y 2005.



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

Q y FQ MH SM: Quinolonas y fluoroquinolonas importadas para uso en medicina humana según Sistema Macroscopio.

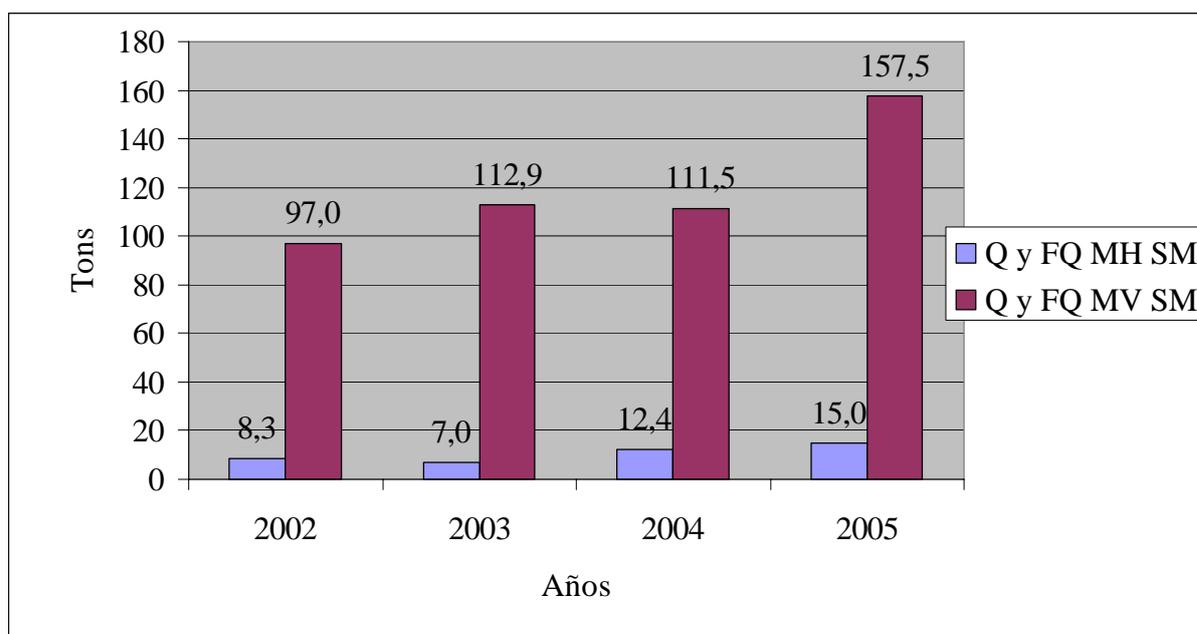
GRÁFICO N° 8. Relación entre las toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas importadas al país para medicina veterinaria, según Sistema Macroscope y toneladas de las quinolonas y fluoroquinolonas autorizadas para uso y disposición en medicina veterinaria por el SAG, durante el período 2002-2005.



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

Q y FQ MV SM: Quinolonas y fluoroquinolonas importadas para medicina veterinaria, según Macroscope.

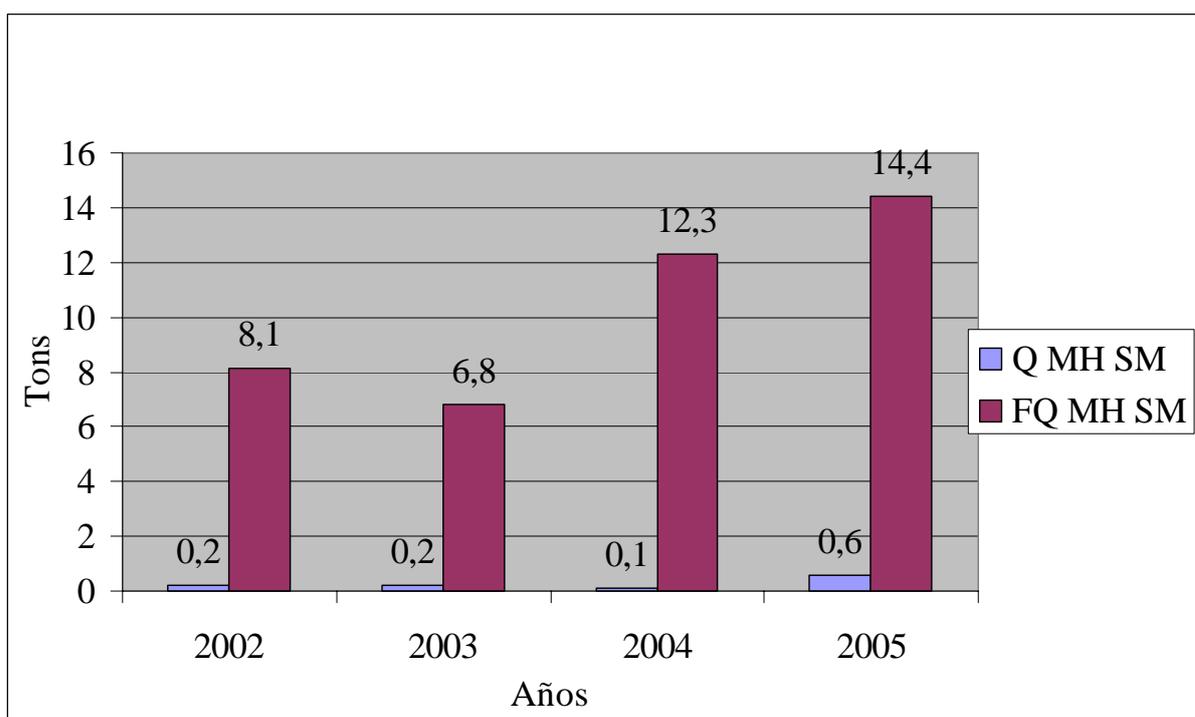
GRÁFICO N° 9. Toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas importadas para medicina humana y medicina veterinaria, según Sistema Macroscop, durante el período 2002 - 2005.



Q y FQ MH SM: Quinolonas y fluoroquinolonas importadas para uso en medicina humana, según Sistema Macroscop.

Q y FQ MV SM: Quinolonas y fluoroquinolonas importadas para medicina veterinaria, según Sistema Macroscop.

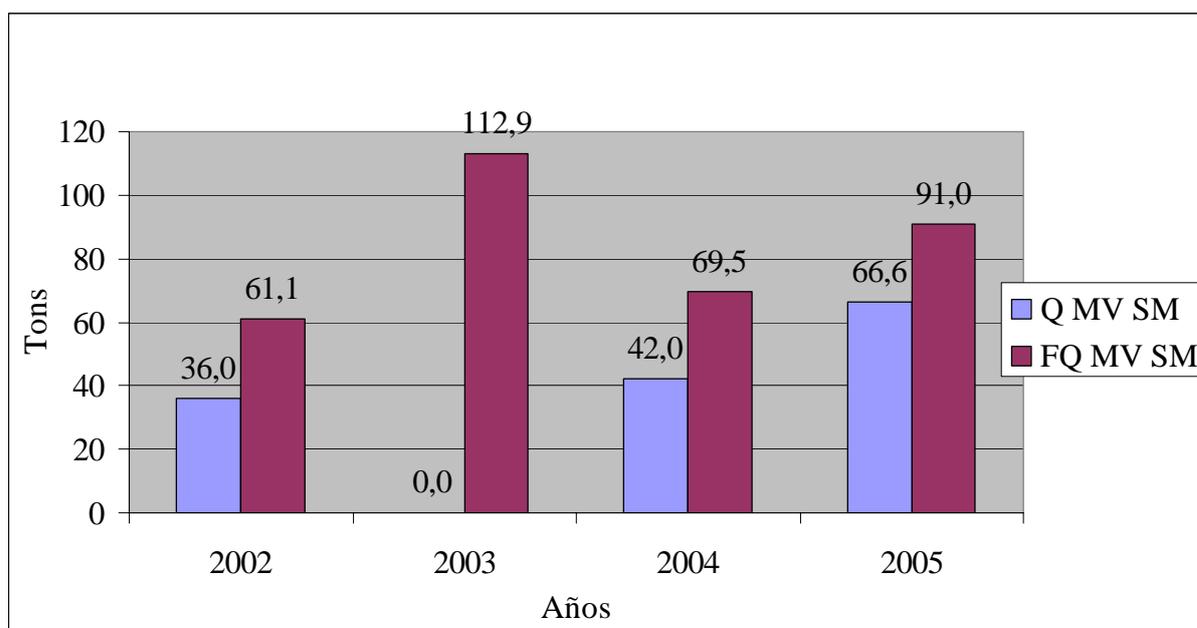
GRÁFICO N° 10. Toneladas totales de quinolonas y toneladas totales fluoroquinolonas importadas para uso en medicina humana, según Sistema Macroscope, durante el período 2002-2005.



Q MH SM: Quinolonas importadas para uso en medicina humana, según Sistema Macroscope.

FQ MH SM: Fluoroquinolonas importadas para uso en medicina humana, según Sistema Macroscope.

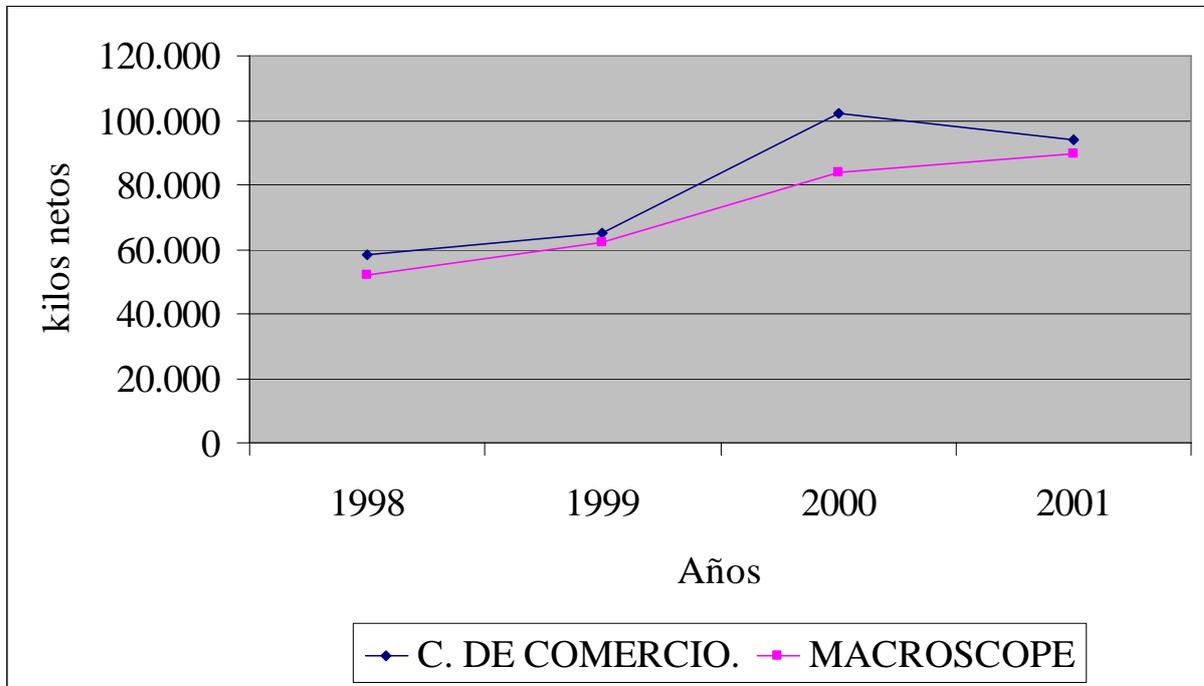
GRÁFICO N° 11. Toneladas totales de quinolonas y las toneladas totales fluoroquinolonas importadas para uso en medicina veterinaria, según Sistema Macroscopio, durante el período 2002-2005.



Q MV SM: Quinolonas importadas para medicina veterinaria, según Sistema Macroscopio.

FQ MV SM: Fluoroquinolonas importadas para medicina veterinaria, según Sistema Macroscopio.

GRÁFICO N° 12. Comparación de importaciones período 1998-2001, datos obtenidos de Cámara de Comercio y Sistema Macroscope.



10. FIGURAS

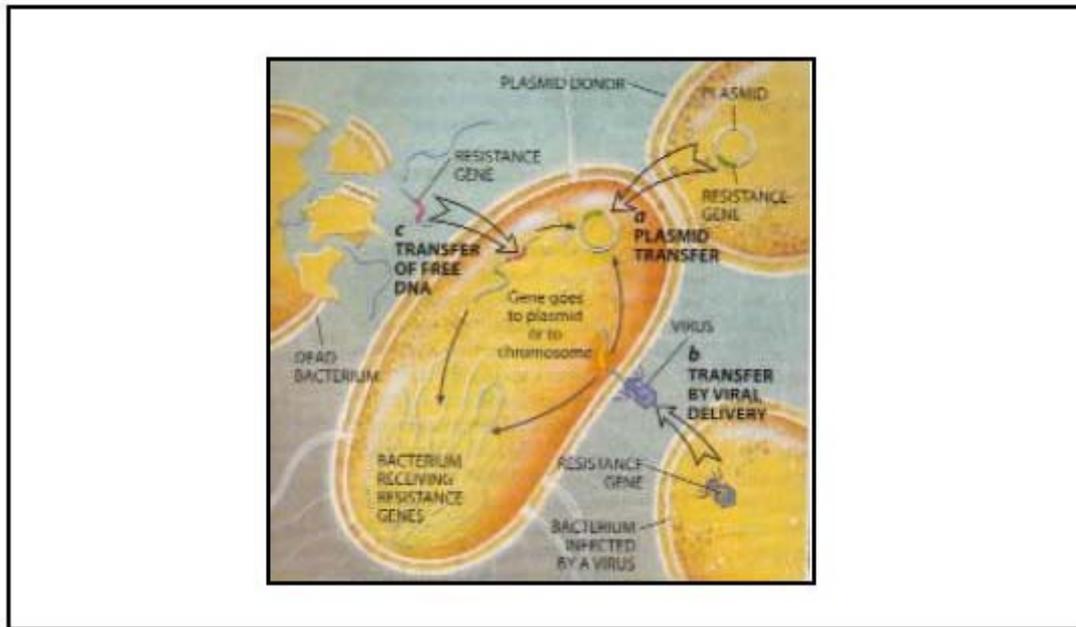


Figura N° 1. Mecanismos de adquisición de resistencia extracromosómica.

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.

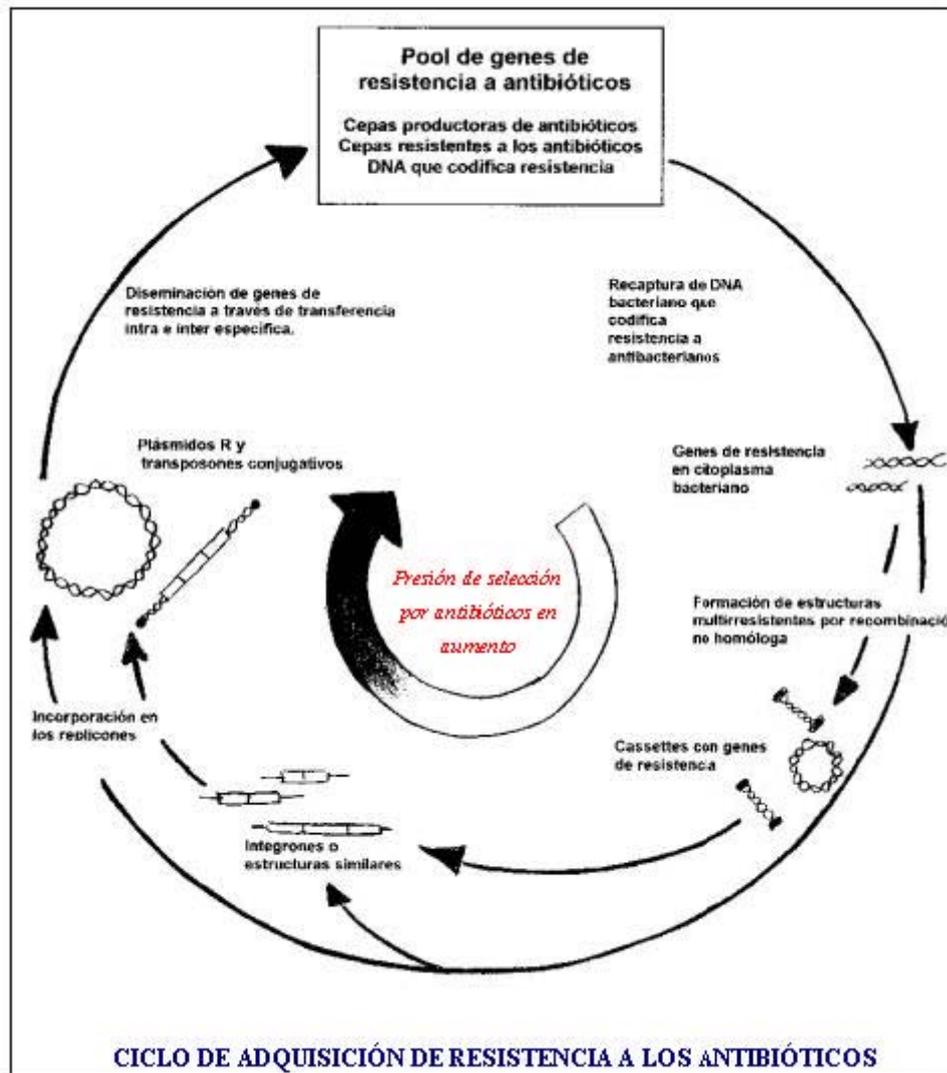


Figura N° 2. Esquema que muestra la ruta por la cual los genes de resistencia a los antibióticos son adquiridos en respuesta a la presión de selección del uso de los antibióticos.

Fuente: Davies, 1994.

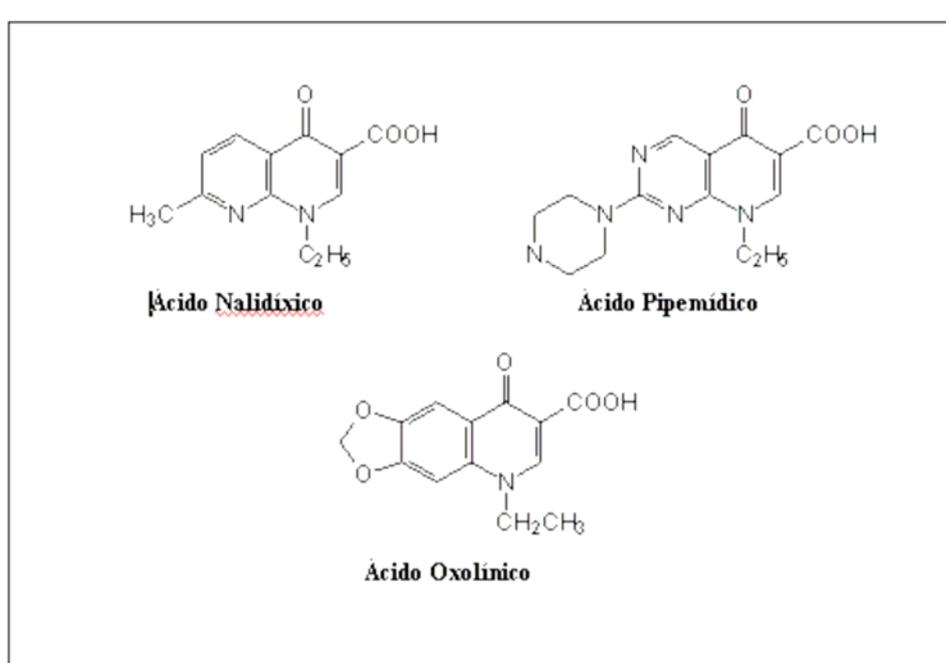


Figura N° 3. Estructuras químicas de las Quinolonas.

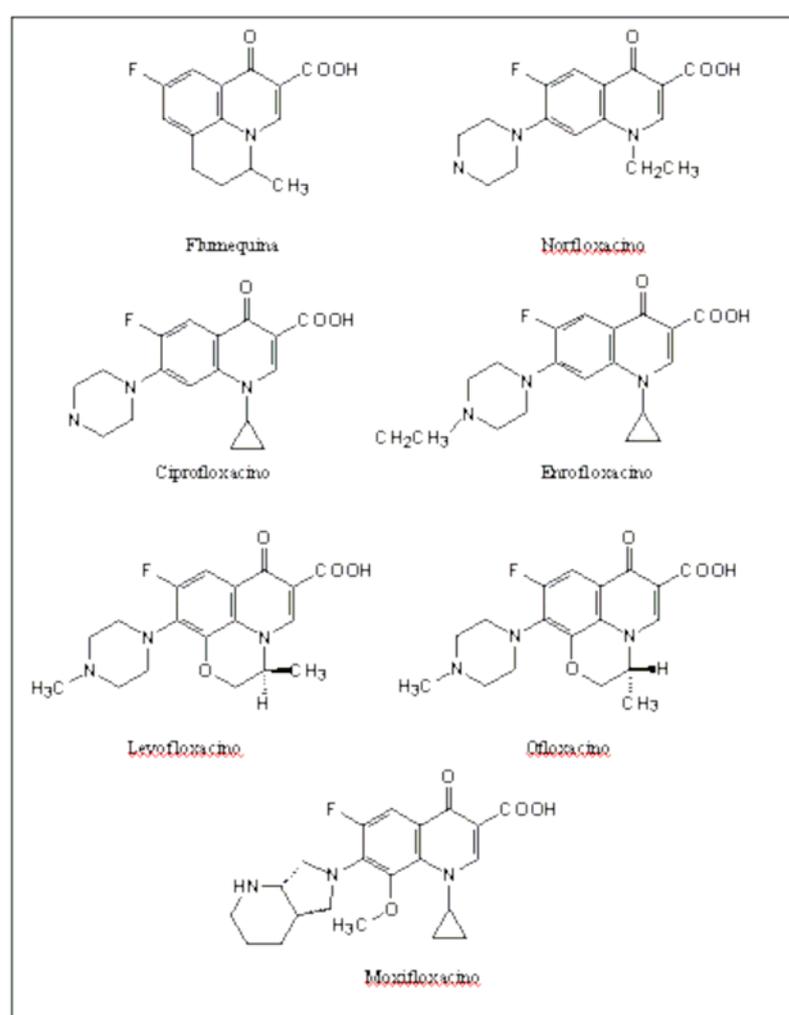


Figura N° 4. Estructuras químicas de las Fluoroquinolonas.

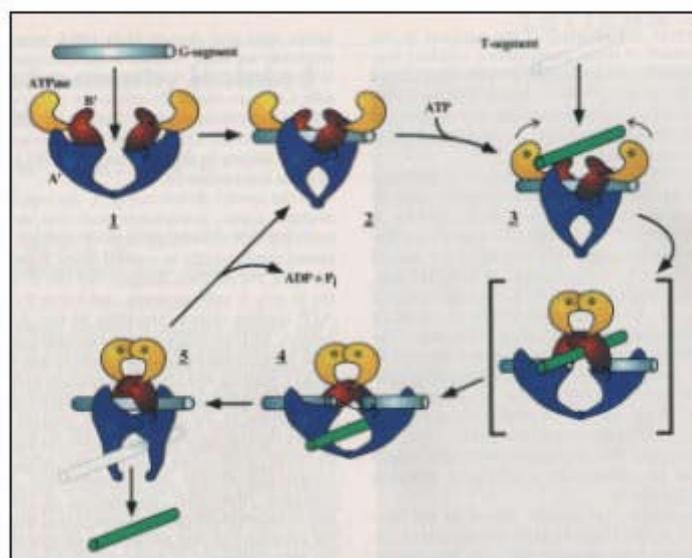


Figura N° 5. Un modelo molecular de la reacción catalítica de la DNA girasa. En azul las subunidades A, en rojo las subunidades B, en amarillo el dominio ATPasa. 1 la enzima se une al primer segmento de DNA, induciendo un cambio conformacional mostrado en 2. Al momento de unirse el segundo segmento (verde) 3, una serie de cambios conformacionales ocurren, en el cual el primer segmento (celestes) 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.

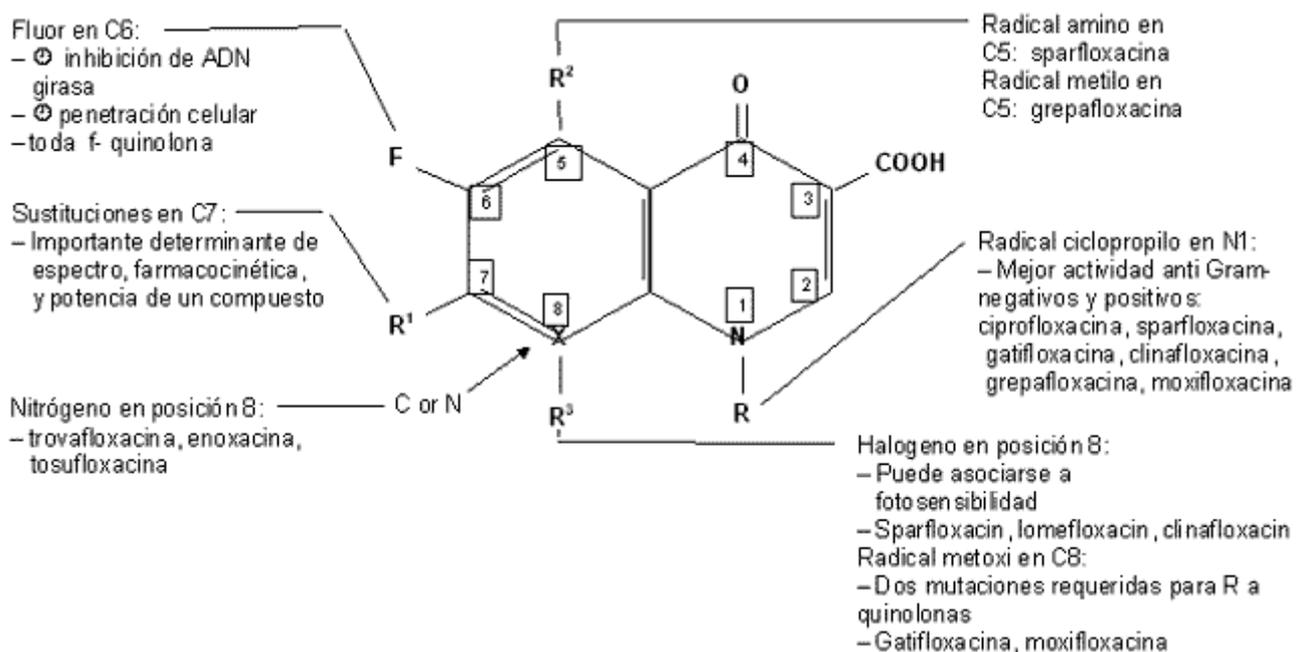


Figura N° 6 Núcleo base de las quinolonas.

Fuente: Fluoroquinolonas: Estructura y mecanismo de acción. Owens RC Jr. et al. *Antibiotics for Clinicians*; 1: 70-74; Zhao X et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 13991-13996;

Domagala J M. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33 (4): 685-706.

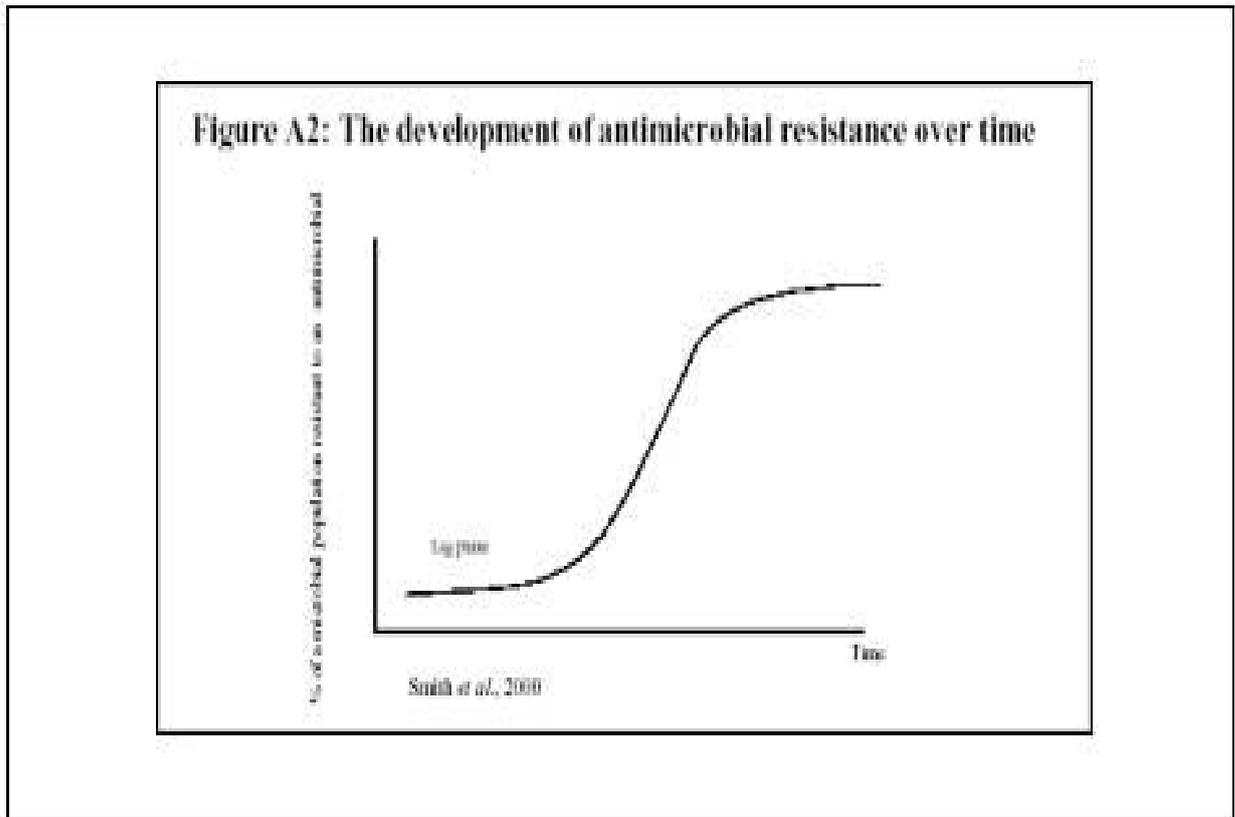


Figura N° 7. El desarrollo de la resistencia a los antimicrobianos en el tiempo.

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



GOBIERNO DE CHILE
 MINISTERIO DE AGRICULTURA

11. ANEXO.

SEÑOR
 HUMBERTO DOLZ
 DIRECTOR DE ESCUELA
 QUÍMICA Y FARMACIA
 UNIVERSIDAD AUSTRAL DE CHILE
 PRESENTE

SANTIAGO, 4 de Abril 2006

De mi consideración,

En relación a la investigación de la Señora Marcela Barrientos respecto de las Autorizaciones de Disposición y Uso de las Quinilonas de uso veterinario, puedo informar a Ud. que la Señora Barrientos realizó una exhaustiva búsqueda en nuestras bodegas. Sin embargo puede que existan diferencias con los volúmenes informados por aduana debido a múltiples causas como, pérdida de algunos expediente o simplemente que los importadores no presenten la documentación a este Servicio para la solicitud de Autorización de Disposición y Uso. Esto es posible, debido a que no contamos con un sistema en línea para cruzar la información.

Saluda atentamente a Ud.,


 PEDRO ELORZA SÁENZ
 JEFE OFICINA METROPOLITANA
 REGIÓN METROPOLITANA SAG



PES/ssa

12. ABREVIACIONES.

DNA Ácido Desoxirribonucleíco

RNA Ácido Ribonucleíco

OMS Organización Mundial de la Salud

WHO World Health Organization

APUA Alliance for the Prudent Use of Antibiotics

VRE Vancomycin-resistant *Enterococco faecium*

QRDR Quinolone resistance-determining region

SOS Stress oxidative systems

Ser Serina

Asp Aspartato

MDR Multidrug resistance

CDC Centers for Diseases Control

MRSA Methicillin-resistance *Staphylococcus aureus*

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

GICONA Gestión de información de control nacional

SAG Servicio Agrícola y Ganadero

MINSAL Ministerio de Salud