



Universidad Austral de Chile

Facultad de Ciencias
Escuela de Química y Farmacia

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

PROFESOR CO-PATROCINANTE: Ana R. Millanao B.
INSTITUTO: Farmacia
FACULTAD: Ciencias

“ESTUDIO CUALITATIVO Y CUANTITATIVO DE LAS TETRACICLINAS Y FENICOLES IMPORTADOS Y AUTORIZADOS PARA USO Y DISPOSICIÓN EN MEDICINA HUMANA Y EN VETERINARIA EN CHILE, EN EL PERÍODO 2000-2007. 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.

CAROLINA SOLEDAD GÓMEZ CASANOVA

VALDIVIA – CHILE

2009

*Dedicada a mi hija Aylín Esther,
quien con su sonrisa ilumina
y da esperanza a mi vida.*

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a las personas que hicieron posible este trabajo. Con especial cariño y profunda gratitud al profesor Dr. Humberto Dölz y a la profesora Ana Millanao, por sus gestiones necesarias para la realización de este trabajo, su tiempo dedicado, su apoyo y confianza.

De forma muy especial agradezco a la Dra. Isabel Sánchez quien me proporcionó los documentos de uso y disposición, y por su cálida acogida en el Instituto de Salud Pública.

A la Dra. Shaira Sepúlveda, quien me facilitó los documentos de uso y disposición en el Servicio Agrícola y Ganadero, Región Metropolitana. Al instituto Farmacia por la facilitación de material y los discos compactos con la base de datos Macroscope®.

A la Químico Farmacéutico Gloria Muñoz, quien gentilmente aceptó ser mi profesor informante.

Agradezco también a mis amigos Carolina y Alex, y Carolina B., quienes tuvieron la amabilidad de acogerme en sus hogares, durante mi estadía en Santiago.

Agradezco a mis padres, Mario y Soledad, y a mi hermana Patricia, por su infinito apoyo y la confianza depositada. A mi querido Miguel Angel por todo su amor y comprensión.

Finalmente, les debo las gracias a todas aquellas personas que de una u otra manera me fueron apoyando en la realización de este trabajo, en especial a quienes también acompañaron mi paso por la universidad, mis amigos Maria Elena, Pamela, Sandra, Carmen Gloria y Joaquín.

ÍNDICE.

	Paginas
1. RESUMEN.....	1
2. SUMMARY.....	2
3. INTRODUCCIÓN.....	3
3.1 Generalidades de las Tetraciclinas.....	25
3.1.1 Origen y Características Fisicoquímicas.....	25
3.1.2 Relación Estructura-Actividad.....	26
3.1.3 Clasificación.....	26
3.1.4 Actividad Antiinfecciosa.....	27
3.1.5 Mecanismo de Acción.....	28
3.1.6 Mecanismo de Adquisición de la Resistencia	29
3.1.7 Expresión Bioquímica de la Resistencia.....	30
3.2 Oxitetraciclina.....	31
3.2.1 Relación Estructura-Actividad.....	32
3.2.2 Espectro Antibacteriano.....	32
3.2.3 Características Farmacocinéticas.....	32
3.2.4 Información de Dosificación Veterinaria.....	36
3.3 Características Generales de los Fenicoles.....	36
3.3.1 Mecanismo de Acción.....	37
3.3.2 Mecanismo de Resistencia.....	37
3.3.3 Expresión Bioquímica de la Resistencia.....	38
3.3.4 Actividad Antiinfecciosa.....	39

3.4	Florfenicol.....	40
3.4.1	Relación Estructura-Actividad.....	40
3.4.2	Espectro Antibacteriano.....	41
3.4.3	Mecanismo de Acción.....	42
3.4.4	Mecanismo de Resistencia.....	42
3.4.5	Mecanismo de Adquisición de Resistencia.....	43
3.4.6	Características Farmacocinéticas.....	44
3.4.7	Información de Dosificación Veterinaria.....	45
3.5	Antecedentes que Fundamentan la Hipótesis.....	46
4.	OBJETIVOS.....	49
5.	MATERIAL Y MÉTODO.....	50
5.1	Fuentes de Información.....	50
5.1.1	Obtención de los Nombres de los Principios Activos y Nombres Comerciales.....	50
5.1.2	Autorizaciones de Uso y Disposición.....	51
5.1.2.1	Instituto de Salud Pública.....	52
5.1.2.2	Servicio Agrícola y Ganadero.....	53
5.1.3	Importaciones.....	53
5.2	Procesamiento de Datos.....	55
5.3	Presentación de Resultados.....	56
6.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	57
6.1	Datos obtenidos de la base de datos Macroscopic®.....	58
6.1.1	Tetraciclinas y fenicoles importados al país para uso en medicina humana, según base de datos Macroscopic®, durante el período 2000-2007.....	58

6.1.2	Tetraciclinas y fenicoles importados al país para uso en medicina veterinaria, según base de datos Macroscope®, durante el período 2000-2007.....	59
6.1.3	Datos totales de tetraciclinas y fenicoles importados al país, según base de datos Macroscope®, durante el período 2000-2007.....	61
6.2	Datos obtenidos en el Instituto de Salud Pública y en el Servicio Agrícola y Ganadero.....	64
6.2.1	Tetraciclinas y fenicoles autorizados para uso y disposición en medicina humana, por el ISP, en el período 2000-2007.....	64
6.2.2	Tetraciclinas y fenicoles autorizados para uso y disposición en medicina veterinaria por el SAG, durante el período 2000-2007.....	65
6.3	Comparación de los datos obtenidos de las tetraciclinas y fenicoles importados para medicina humana, según base de datos Macroscope®, con los datos de tetraciclinas y fenicoles autorizados para uso y disposición por el Instituto de Salud Pública de Chile, durante el período 2000-2007.....	67
6.4	Comparación de los datos de tetraciclinas y fenicoles importados para medicina veterinaria, según base de datos Macroscope®, con los datos de las tetraciclinas y fenicoles autorizados para uso y disposición por el Servicio Agrícola y Ganadero, durante el período 2000-2007.....	71
6.5	Comparación de las toneladas de tetraciclinas y de los fenicoles importados para medicina humana y para medicina veterinaria, según la base de datos Macroscope®, durante el período 2000-2007.....	75

6.6	Análisis y discusión de los porcentajes de variación de las importaciones a granel de las tetraciclinas y fenicoles, obtenidos de la base de datos Macroscope®, durante el período 2000-2007.....	79
6.7	Limitaciones del Presente Estudio.....	82
6.8	Riesgo del Uso de Antimicrobianos y Recomendaciones para Disminuir sus Consecuencias para la Salud Pública y el Medio Ambiente.....	83
7.	CONCLUSIONES.....	87
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	90
9.	TABLAS.....	99
10.	GRÁFICOS.....	103
11.	FIGURAS.....	115
12.	ANEXOS.....	123
13.	ABREVIATURAS.....	139
14.	GLOSARIO.....	130

1. RESUMEN.

El uso, mal uso y abuso de los antibacterianos en ámbitos fuera del área de la medicina humana, selecciona microorganismos resistentes expuestos a ellos, y estos a su vez pueden transferir tal condición a otros microorganismos, ocasionando un problema ecológico y de Salud Pública.

Este estudio tiene como objetivo caracterizar el arsenal farmacológico de las tetraciclinas y fenicoles importadas al país, durante el período 2000-2007. Para ello, se revisaron los datos de las importaciones en la base de datos Macroscope®. Posteriormente, se revisaron las autorizaciones de uso y disposición para medicina humana y veterinaria en el ISP y en el SAG, respectivamente. En el período considerado, se importaron un total 2.151 toneladas de tetraciclinas al país, de las cuales 20,1 toneladas correspondieron a importaciones para uso en medicina humana y 2.131 toneladas correspondieron a importaciones para uso en medicina veterinaria. Por otro lado, se importaron un total de 498 toneladas de fenicoles al país, de los cuales 20,5 toneladas correspondieron a importaciones de uso en medicina humana y 477,5 toneladas correspondieron a importaciones para uso en medicina veterinaria. Se autorizaron para uso y disposición en el ISP el 100% de las toneladas tanto de tetraciclinas y fenicoles importados para medicina humana. Sin embargo, sólo se autorizaron para uso y disposición en el SAG el 7,5% de las toneladas de tetraciclinas y el 17% de las toneladas de fenicoles importados al país para uso en medicina veterinaria.

De las tetraciclinas para uso veterinario, la oxitetraciclina fue la mayormente importada de su grupo estructural, alcanzando 1.751 toneladas. De los fenicoles, el florfenicol alcanzó la cifra de 477 toneladas del total importado de su grupo estructural para veterinaria.

Los resultados del estudio ponen de manifiesto que en Chile, el uso de los antibacterianos se realiza contraviniendo normas internacionales y recomendaciones de la OMS, para el buen uso de los antimicrobianos.

2. SUMMARY

The use, bad use and abuse of antimicrobial agents in food animal production and other areas out of the human medicine, results in the selection of resistant bacteria. These resistant bacteria spread to humans and the environment resulting both in an ecologic and a public health problem.

The objective of our study was to characterize the pharmacological arsenal of tetracyclines and phenicols imported during 2000-2007. The amounts of antimicrobials imported were obtained from the Macroscopic® data base. The authorizations for use and disposition in human and veterinary medicine were determined in the ISP and SAG, respectively. Within the period, 2.151 tons of tetracyclines were imported, of which, 20,1 tons were destined for use in human medicine, and 2.131 tons were destined for use in veterinary medicine. With respect to phenicols, 498 tons were imported in the period, of which, 20,5 tons were destined for use in human medicine, and 477,5 tons were destined for use in veterinary medicine. The total amount of tetracyclines and phenicols imported for use in human medicine was authorized by the ISP. However, only 7,5% of the total amount of tetracyclines, and 17% of the total amount of phenicols imported were authorized for use in veterinary discipline by the SAG.

Among the tetracyclines and phenicols imported for use in veterinary discipline, oxytetracycline and florphenicol were the two major imports, 1.751 and 477 tons, respectively.

This study shows that the use of antimicrobial agents in Chile is carried out violating the international norms and recommendations for the prudent use of antimicrobials established by the WHO.

3. INTRODUCCIÓN

Desde su descubrimiento, en la tercera década del siglo pasado, los antibacterianos se convirtieron en la solución a múltiples enfermedades producidas por agentes infecciosos. La evolución observada durante el transcurso del siglo veinte, permitió a los antibacterianos salvar millones de vidas, reduciendo drásticamente la mortalidad y morbilidad de enfermedades que antes se pensaban incurables. Sin embargo, junto con el descubrimiento y posterior uso de los primeros antibacterianos, comenzó a observarse la aparición de cepas resistentes, lo que luego se puso de manifiesto para todos los antibacterianos que iban siendo introducidos al mercado farmacéutico (Levy, 1998a; WHO, 2000a; WHO 2000b). Así por ejemplo para las tetraciclinas, luego de su descubrimiento en el año 1948 y su posterior uso en clínica, se aislaron las primeras cepas resistentes en el año 1956 (Schwarz y Chasclus-Dancla, 2001).

La resistencia de las bacterias es un fenómeno natural, como parte de la evolución, adaptación y selección de las especies. La introducción de los antibacterianos por el hombre ha alterado el delicado y frágil equilibrio de las bacterias con el medio ambiente, al ejercer presión selectiva sobre ellas, es decir, la presencia del antimicrobiano mata a las bacterias sensibles y favorece la persistencia de aquellas bacterias que son insensibles a él (Levy, 1987).

Inicialmente el fenómeno de la resistencia bacteriana fue resuelto por el descubrimiento de nuevos antibacterianos y por la modificación química de moléculas de antibacterianos ya existentes. Desafortunadamente, el rápido aumento de la resistencia bacteriana no ha ido de la mano con el descubrimiento y desarrollo de nuevos antibacterianos (figura N° 1) (WHO, 2000a; Wright, 2007). Desde el primer caso descrito de *Staphylococcus aureus* resistente, seguido de la descripción de otras especies de cepas resistentes tales como gonococos, *Shigella* y *Salmonella*, la resistencia a los antimicrobianos ha avanzado en forma creciente, y en la actualidad se ha

convertido en la mayor amenaza para la salud pública, con repercusiones económicas, sociales y políticas a nivel mundial (Levy, 1998a; WHO, 2000a; WHO 2000b; Wright, 2007).

Con el objeto de facilitar la comprensión de los factores envueltos en esta crisis emergente, y su impacto en la salud pública y en el medio ambiente, es conveniente y de importancia describir el fenómeno de la resistencia bacteriana a los antibacterianos y los conceptos y relaciones involucrados en su expresión.

La quimioterapia antimicrobiana, es definida como un procedimiento terapéutico que consiste en el tratamiento de las infecciones producidas por bacterias mediante fármacos denominados antibióticos. Según definición formal, los antibióticos son sustancias químicas de origen natural producidas por diversas especies de microorganismos (hongos, actinomicetos, bacterias), capaces de matar o inhibir el crecimiento de otros microorganismos. También se utilizan sustancias químicas producidas en el laboratorio mediante síntesis orgánica y se denominan agentes quimioterápicos (Pratt, 1981; Florez, 1997; Dölz, 1999). En rigor el término antimicrobiano y antibacteriano, como el de antibiótico y quimioterápico, son diferentes desde el punto de vista académico. Sin embargo, en la literatura y en la lectura del presente texto, los términos antibacteriano, antimicrobiano, antibiótico y quimioterápico, serán utilizados como sinónimos.

Para que un antibacteriano sea eficaz, debe llegar a su blanco molecular, unirse al mismo, e interferir con una función biológica en el microorganismo. Por lo tanto, una bacteria llega a ser resistente a un antibacteriano si al menos uno de estos pasos no llega a ser operativo (Davies, 1994; Nikaido, 1994; Spratt, 1994).

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 y Wolf, 1990; Tenover y McGowan, 1996; Cunha, 1999; Dölz, 1999).

Otras especies son susceptibles al antimicrobiano, pero es posible aislar cepas de microorganismo que no lo son y que crecen en presencia de concentraciones inhibitorias del antibacteriano (Hayes y 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).

Los mecanismos de resistencia adquirida se pueden clasificar de acuerdo a la forma de transmisión, la que puede ser vertical u horizontal. Se entiende por transferencia vertical a aquella que es transmitida exclusivamente desde la célula madre a las células hijas. Se entiende por transferencia horizontal a la que se manifiesta cuando los determinantes de resistencia se transmiten de una célula a otra, ya sea por contacto directo o a través de vectores, o por captación de dichos determinantes desde el medio por parte de la célula huésped (Hawkey, 1998). Dentro de los fenómenos de transferencia vertical de la resistencia el más común es la mutación. Las mutaciones ocurren de manera aleatoria al producirse un cambio en el genoma de la bacteria y ocurren en una frecuencia de una mutación por cada 10^7 a 10^{10} células. Las mutaciones se

denominan puntiformes cuando afectan a un sólo gen del cromosoma, que por ejemplo en el caso de la rifampicina, ocasiona un alto grado de resistencia. Por otro lado, se denominan mutaciones cromosómicas a aquellas que afectan a varios genes dentro de un cromosoma, generando alteraciones leves de sensibilidad. En la actualidad se considera que las mutaciones implicadas en la resistencia bacteriana son principalmente del tipo puntiforme (Hayes y Wolf, 1990; Goodman & Gilman, 2006).

La transmisión de resistencia horizontal, ocurre por mecanismos de transducción, transformación y conjugación (Figura N° 2). La transducción es la transferencia de ADN bacteriano de una bacteria a otra por medio de bacteriófagos. Los bacteriófagos son virus que se multiplican dentro de bacterias y que contienen ADN bacteriano incorporado dentro de su capa proteica externa. Si el material genético mencionado incluye un gen que codifique para resistencia a un antibacteriano y éste es integrado al genoma de la bacteria recién infectada, ésta puede adquirir resistencia a dicho antibacteriano (Hawkey, 1998; Goodman & Gilman, 2006). La transformación comprende la captación e incorporación de ADN desnudo (que está libre en el ambiente), hacia el genoma del huésped. Por último, la conjugación es la transferencia de genes de una célula a otra por contacto directo, vía plásmidos, transposones y/o integrones. Los plásmidos, son moléculas circulares de ADN bicatenario, que se replican independientemente del cromosoma bacteriano y contienen genes que codifican resistencia a antibacterianos. Aquellos plásmidos cuyos genes codifican los elementos responsables para los mecanismos de resistencia a antibacterianos son llamados factores R. Cabe destacar que la resistencia mediada por plásmidos, puede ser transferida tanto de forma horizontal a través de conjugación, como vertical a través de la replicación celular. La conjugación es de importancia, ya que debido a este mecanismo pueden transferirse genes que codifican resistencia a múltiples fármacos simultáneamente. Los

transposones son secuencias específicas de ADN, cuyas copias pueden trasladarse de un modo independiente a otras posiciones dentro del genoma bacteriano, o desde el cromosoma a un plásmido, o desde un plásmido a otro. Estos transposones portan genes que codifican para su propia transposición. Los integrones son secuencias móviles de ADN con una estructura que consiste en dos segmentos laterales de secuencias constantes y una región central en la que pueden ser insertados uno o más genes de resistencia a antibacterianos. No obstante ser ellos elementos móviles, no codifican para genes envueltos en su propia movilidad, por lo que su movimiento está ligado a una actividad de integrasa (Davies, 1994; Goodman & Gilman, 2006).

La expresión de la resistencia para c/u de los mecanismos expresados anteriormente, puede manifestarse por diferentes procesos bioquímicos, a saber:

- Inactivación del antibacteriano por una enzima producida por la bacteria resistente.
- Modificación del sitio o estructura blanco de la acción del antibacteriano.
- Cambios en la permeabilidad de la membrana celular, disminuyendo o impidiendo el ingreso del antibacteriano al interior de la célula bacteriana.
- Previendo que el antibacteriano alcance el sitio de acción o que no alcance la concentración efectiva, mediante una bomba que activamente lo expulsa hacia fuera de la célula.
- Desarrollo de una vía metabólica alternativa que elude el paso metabólico inhibido por el antibacteriano.
- Aumento de la concentración de un metabolito producido por la bacteria que antagoniza al antibacteriano inhibidor.
- Producción aumentada de una enzima que es el blanco de la acción inhibidora del antibacteriano (Davies, 1994; Levy, 1998a).

El hecho de que el uso de los antibacterianos seleccione microorganismos resistentes expuestos a ellos, y que estos a su vez pueden transferir tal condición a otros microorganismos, trae como consecuencia un problema ecológico y de Salud Pública, situación que no ocurre con el resto de los medicamentos por cuanto su efecto terapéutico sólo afecta al individuo que lo recibe. Tal diferencia fundamental le confiere al antibacteriano una dimensión social y global que no puede ni debe ser soslayada, determinando que las autoridades de salud en todo el mundo deban controlar, regular y vigilar su uso (Levy, 1998a; Levy, 1998b; Wise *et al*, 1998; WHO, 2000a; WHO, 2001).

La utilización de antibacterianos fuera del ámbito de la medicina humana, por ende, también tiene repercusiones en la salud de las personas y contribuye significativamente al desarrollo y diseminación de la resistencia bacteriana. El uso de los antibacterianos fuera del ámbito de la medicina humana incluye a la medicina veterinaria (clínica de animales mayores y menores, producción bovina, ovina, avícola y salmonicultura, entre otros) y la producción de plantas y árboles. Otros usos que pueden contribuir en menor medida al aumento de la resistencia bacteriana, son el uso de antibacterianos en la quimioterapia del cáncer y en la biotecnología (Dölz, 1999; Levy, 1998a, WHO, 2000a; WHO, 2000b, WHO, 2006).

La rapidez con que avanza el fenómeno de la resistencia, es consecuencia no sólo de la alta capacidad de adaptación de las bacterias frente a cambios que ocurren en el medio, sino también a la capacidad de transferir genes dentro de una población bacteriana y desde un ecosistema a otro. Así, genes que codifican resistencia en bacterias patógenas para los humanos han sido encontrados en microorganismos patógenos de animales, y viceversa (ASM, 1999). Por otra parte, el aumento masivo del comercio y los viajes internacionales como consecuencia de la globalización, han permitido que agentes infecciosos resistentes se propaguen rápidamente,

transformando la diseminación de la resistencia en un problema mundial (WHO, 2000a; WHO, 2000b; Trucco *et al.*, 2002).

La combinación de uso, mal uso y abuso de estos fármacos, en distintos ecosistemas, ha favorecido el acelerado surgimiento de diferentes cepas de bacterias patógenas multirresistentes (Levy, 1987; Khachatourians, 1998; Levy, 1998a; WHO, 2000a; WHO, 2000b; WHO, 2001; WHO, 2006). 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, 1998a; Khachatourians, 1998; Dölz, 1999; WHO, 2000a; 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, 2000a; WHO, 2000b; WHO, 2001; WHO, 2006). Consecuentemente la OMS, se encuentra coordinando las acciones globales para evaluar, contener y reducir el impacto de la resistencia a los antibacterianos, por ejemplo en ecosistemas acuáticos (WHO, 2006).

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 protección de la salud de la población (Levy, 1998b; WHO, 2000b; 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, 2000a; WHO, 2000b), 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; WHO, 2006).

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

estableció en 1997 un programa que monitorea dicho consumo, el cual es mantenido en la actualidad (Wegener *et al.*, 1997; DANMAP, 2007).

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, 1998c; Witte, 1998; APUA, 1999; White *et al.*, 2001; WHO, 2001, WHO, 2006). 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).

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). Ya en la década de los 80, un estudio en pollos de una granja, mostró como el tratamiento con dosis subterapéuticas de oxitetraciclina producía cambios dramáticos en la flora fecal de los pollos tratados. Se demostró que más del 90% de coliformes eran resistentes a dicho fármaco, dentro de las 24 a 36 horas siguientes a la introducción del antibacteriano. Además del cambio en la flora de los pollos, se observó un cambio en la flora intestinal de los humanos que vivían en la granja, situación observada dentro de 3 a 6 meses después de la introducción del alimento suplementado con oxitetraciclina para los pollos. Estos individuos comenzaron a excretar gran cantidad de organismos resistentes y multirresistentes (Levy, 1987).

Dentro de la producción animal, la industria acuícola está en una etapa de crecimiento rápido y sostenido en muchos países desarrollados y también en países en vías de desarrollo, y en los últimos veinte años ha cuadruplicado su crecimiento en el mundo. Este impresionante desarrollo industrial ha sido acompañado del uso de grandes cantidades de fármacos para prevenir y tratar enfermedades infecciosas en la producción acuícola siendo el tratamiento efectuado mediante alimento medicado, que tiene como consecuencia por ejemplo, que el pellet no consumido por el pez afecte todo el ecosistema bacteriano alrededor de las jaulas. Por ejemplo, el cultivo de especies salmonídeas ha requerido el uso de antibióticos en todas las etapas de su desarrollo, ya sea para prevenir o tratar enfermedades infecciosas. En consecuencia este uso intensivo de antibióticos ha afectado el ambiente acuático de ríos, lagos y océanos. Tal como podía esperarse, teniendo los antecedentes de lo ocurrido en otras áreas del sector productivo animal, ha traído como consecuencia un aumento de la resistencia a los antimicrobianos en las bacterias autóctonas y alóctonas asociadas al ambiente acuícola (Hernández, 2005; Cabello, 2006; Sapkota, 2008).

Los estudios sobre el uso de antibióticos en acuicultura y sus repercusiones para la salud humana y animal, debido a la breve historia de esta práctica, son menos numerosos que aquellos publicados sobre el uso de antibióticos en la industria ganadera y avícola. Recién en el año 2006 la World Health Organization (WHO), en colaboración con la Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) y la World Organization for Animal Health (OIE), organizaron una reunión que culminó con un documento sobre el uso de antimicrobianos en acuicultura y sus repercusiones en la resistencia antimicrobiana. En este documento se evaluaron modelos de uso, el impacto en Salud Pública de este uso, y se desarrollaron estrategias para minimizar el riesgo (WHO, 2006).

Los datos sobre las cantidades de antimicrobianos usados en acuicultura no están disponibles en la mayoría de los países, sin embargo se pueden ofrecer estimaciones para algunos países europeos. Por ejemplo Noruega ha estado reuniendo la estadística exacta durante algunos años, y en Suecia recientes estimaciones sugieren que aproximadamente fueron usados 2 gramos (g) de antimicrobianos por tonelada (t) de producto acuícola. Los datos del Reino Unido sugieren un uso en la acuicultura de 10–20 g/t y aquellos datos provenientes de Dinamarca, Francia y Grecia indicarían un empleo ligeramente más alto, entre 40–100 g/t. En lo que concierne a Canadá, y Chile, las mejores estimaciones sugerirían que el uso es más alto que en la mayoría de los países europeos, 157 g/t y más de 200 g/t, respectivamente. Los datos provenientes de Asia donde tiene lugar la mayor producción acuícola ha sido aun más difícil de obtener. Sin embargo, una estimación indirecta de uso en Vietnam sugeriría una cantidad de 700 g/t. Estos antecedentes podrían sugerir que los datos obtenidos de Europa proporcionarían una pobre guía o un mal ejemplo del uso de antimicrobianos en otros países (WHO, 2006).

El uso excesivo de antibióticos y otros productos químicos en la acuicultura, puede dar como resultado la presencia de residuos en productos comercializados derivados de los cultivos intensivos y que, en Chile, ha causado diversos problemas a la industria del salmón. Este problema puede significar que cantidades indetectables de antibióticos pueden producir alteración de la flora normal en los consumidores de pescado, lo cual puede incrementar la susceptibilidad a infecciones bacterianas y también contribuye a seleccionar cepas bacterianas resistentes a antibióticos. Más aún, el consumo a muy bajas dosis de antibióticos a través de la cadena alimentaria, puede generar problemas de alergia y toxicidad, lo cual dificulta el diagnóstico debido a la falta de información previa en la ingestión del antibiótico. La alergia a los antibióticos y los problemas de toxicidad pueden también afectar a trabajadores no protegidos que se

desempeñan en centros de cultivo y están expuestos a grandes cantidades de antibacterianos a través de la piel, tracto gastrointestinal y bronquial. Esto ocurriría cuando medican el alimento en molinos de alimentación y luego lo distribuyen o administran a los peces (Cabello, 2006).

La principal preocupación es saber cuál es la cantidad de residuos de antimicrobianos en los alimentos y como estos pueden afectar a la salud humana, algunas explicaciones se detallan a continuación: (i) ejerciendo una presión selectiva sobre la flora intestinal dominante. (ii) favoreciendo el crecimiento de microorganismo con resistencia natural o adquirida; (iii) promoviendo directa o indirectamente, el desarrollo de resistencia adquirida en bacterias entéricas patógenas; (iv) alterando la resistencia a la colonización; o (v) alterando la actividad metabólica enzimática de la microflora intestinal. Aunque el conocimiento es limitado en esta área, algunos estudios indican que a bajos niveles de exposición, igual pueden ocurrir efectos en la microflora humana (Hernández, 2005; WHO, 2006).

El riesgo de tales residuos para la salud humana, es evaluado como parte del proceso de autorización para fármacos utilizados en medicina veterinaria. En el escenario internacional, la “Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)” propone límites de residuos máximos (MRLs) para los fármacos utilizados en animales de cultivo, los cuales deben ser compatibles con la salud humana y son discutidos en *el Codex Committee on Residues of Veterinary Drugs* y eventualmente adoptados como *Codex MRLs* por el *Codex Alimentarius Commission*. En el caso de un fármaco veterinario que no ha sido aprobado para el uso en acuicultura o no está en el *codex MRLs*, el riesgo para la salud humana no se conoce y puede, si se presenta en una concentración suficiente, representar un daño para los consumidores de productos de peces o moluscos de cultivo que hayan sido tratados con antimicrobianos (WHO, 2006).

Existen investigaciones que indican que el 70–80% de los fármacos usados en la acuicultura terminan en el ambiente. Tal contaminación ambiental con los antimicrobianos, selecciona cepas resistentes en la microflora ambiental y los genes de resistencia podrían además diseminarse y eventualmente alcanzar patógenos humanos (WHO, 2006; Sapkota, 2008).

A los peces de cultivo se les administra antibióticos a través del alimento, y ocasionalmente en baños e inyecciones. El alimento no consumido y las fecas de los peces que contienen antibióticos alcanzan el sedimento en el fondo de los centros de cultivo; los antibióticos son lixiviados del alimento y fecas del sedimento y pueden ser llevados por corrientes marinas a sitios distantes. Existe un número importante de estudios que indican que la flora bacteriana en el ambiente alrededor de sitios de acuicultura contienen un elevado número de bacterias resistentes a los antibióticos, y estas bacterias poseen determinantes de resistencia nuevos y no caracterizados anteriormente (Cabello, 2006; Sapkota, 2008).

En Chile, como en otras partes del mundo, donde se cultivan peces, los recintos acuícolas y sus jaulas están rodeados de diversos ambientes acuáticos donde habitan y se realiza la pesca artesanal de diferentes mariscos y peces silvestres para el consumo humano. Algunas de estas especies se nutren del alimento no consumido por los peces cultivados y de las heces de estos mismos, las cuales se acumulan debajo de las jaulas. De esta forma, diferentes especies de peces silvestres, pueden ser expuestos de manera involuntaria a los antibióticos potencialmente presentes en el alimento no ingerido y en las heces de los peces de cultivo. Por esta razón, su carne puede estar contaminada con residuos de antibióticos, teniendo entonces la posibilidad de pasar al tracto digestivo de sus consumidores humanos. Un estudio realizado en las cercanías de un centro de cultivo en Cochamó, Región de los Lagos, Chile, demostró que peces silvestres, incluyendo róbalo (*Scorpaena hystrion*), cabrilla (*Elginops maclovinus*) y truchas de vida libre

(*Oncorhynchus mykiss*), ingieren alimento artificial para salmón y que la carne de algunos ejemplares de estos peces contienen residuos de oxitetraciclina y ácido oxolínico en cantidades detectables (Fortt *et al.*, 2007).

Otro de los riesgos para la Salud Pública, relacionados con el uso de los antimicrobianos en la acuicultura, incluye la selección y diseminación de bacterias y genes que confieren resistencia a antimicrobianos y la presencia de residuos de antimicrobianos en los productos derivados de la producción acuícola. Se piensa que el mayor riesgo potencial para la Salud Pública, asociado con el uso de antimicrobianos en la acuicultura, es el desarrollo de un reservorio transferible de genes de resistencia en las bacterias del ambiente acuático, donde tales genes pueden ser diseminados por transferencia horizontal a otras bacterias y en última instancia alcanzar a patógenos humanos. Sin embargo, una evaluación de riesgo cuantitativo sobre la resistencia antimicrobiana en la acuicultura, es difícil de evaluar debido a la falta de datos y políticas de vigilancia, además por las diversas y complejas formas de transmisión de la información genética bacteriana (WHO, 2006).

En un estudio que da cuenta de lo anterior, realizado en Japón en el año 2000, se identificaron diferentes cepas de bacterias gram-negativas con genes *tet* aisladas de peces de cultivo y se determinó su secuencia de DNA. Se encontró que estos genes son idénticos a genes *tet* identificados en aislados de cepas clínicas y que además, algunos de estos genes son transferibles en el laboratorio a cepas de *Escherichia coli*. Este estudio realizó sus experimentos por conjugación de cepas de *Photobacterium*, *Vibrio*, *Alteromonas* y *Pseudomonas* a *E. coli*, sugiriendo que la transferencia de determinantes de resistencia desde las bacterias marinas a bacterias asociadas al intestino humano es posible (Furushita *et al.*, 2003).

Otro estudio sugirió que las bacterias de cultivos acuícolas podrían ser un reservorio por ejemplo, de genes *tetM* y *tetS*, que codifican para proteínas de protección ribosomal, estas son proteínas citoplasmáticas que protegen a los ribosomas de la acción de las tetraciclinas y confieren resistencia a doxiciclina y minociclina. Estos genes son responsables de la resistencia a tetraciclinas en varios aislados clínicos (Kim *et al*, 2004).

La transferencia de los plásmidos resistentes desde los patógenos de los peces y de bacterias acuáticas, explica que estas bacterias pueden actuar como reservorio de genes de resistencia a los antimicrobianos y que pueden ser diseminados, para finalmente alcanzar patógenos humanos. De este modo se puede aumentar la carga de resistencia a antimicrobianos en medicina humana. En efecto, los plásmidos con genes de resistencia a antibióticos en patógenos de peces y bacterias acuáticas han sido observados en bacterias terrestres, flora bacteriana animal, humana y ambiental. Además, un mismo “cassette” de genes de resistencia, ha sido descrito en bacterias de peces y en aislados clínicos provenientes de humanos. Aproximadamente la mitad de los genes de resistencia identificados en patógenos de peces son comunes a aquellos de los patógenos humanos. Así, bacterias de diferentes ambientes, incluyendo ambientes acuáticos y hospitalarios, pueden compartir los mismos genes de resistencia (WHO, 2006).

En un estudio de vigilancia farmacológica realizado en un centro de cultivo de salmones, ubicado en Bahía Ilque, Puerto Montt en 1996–1997, se encontró altos niveles de resistencia de bacterias alóctonas y autóctonas a antibacterianos (Oróstegui, 1999).

Dentro de las bacterias alóctonas, que no son propias del medio donde fueron aisladas, cobran importancia aquellas pertenecientes a la familia Enterobacteriaceae, debido a los altos porcentajes de resistencias obtenidos. Entre los géneros de mayor nivel de resistencia para todos

los antibacterianos en estudio fue *Escherichia*. Es destacable el fenómeno de resistencia presentado para la oxitetraciclina y para los quimioterápicos ácido oxolínico, flumequina, ciprofloxacino y para la asociación sulfametoxazol-trimetoprim, los tres primeros fármacos no son utilizados en medicina humana. Entre los géneros que presentaron altos niveles de resistencia a los antibacterianos mencionados están: *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Kluyvera* y *Moellera* (Oróstegui, 1999). Cabe destacar que la especie *Acinetobacter baumannii*, un patógeno ubicuitario, ha emergido en las últimas décadas como la principal causa de infecciones nosocomiales. Este patógeno es capaz de replicarse en el ambiente hospitalario en las unidades de cuidado intensivo, lo que está facilitado por su tolerancia a la desecación y la multiresistencia. *Acinetobacter baumannii* multirresistente es un patógeno que ha emergido rápidamente en el escenario hospitalario, donde causa infecciones que incluyen bacteremia, neumonía, meningitis, infecciones del tracto urinario, entre otras (Bassetti *et al*, 2009).

Continuando con el estudio en bahía Ilque, no menos importante resultó ser el género *Rhanella*, el que presentó altos niveles de resistencia a ciprofloxacino y a oxitetraciclina. Cabe destacar al género *Kluyvera*, el que además de presentar resistencia a los antibacterianos señalados más arriba, también presentó un alto nivel de resistencia a gentamicina. También, el género *Ewingella* presentó los máximos porcentajes de resistencia para sulfametoxazol-trimetoprim y para el cloramfenicol. La multirresistencia también fue observada y su máximo exponente resultó ser el género *Escherichia* y en segundo lugar el género *Citrobacter*, el cual presentó multirresistencia a ácido oxolínico, ciprofloxacino, oxitetraciclina, flumequina y sulfametoxazol-trimetoprim (Oróstegui, 1999).

En las bacterias autóctonas, los géneros que no dejaron de presentar resistencia a algunos de los 11 antibacterianos en estudio, considerando a todas las cepas aisladas, fueron

Agrobacterium y *Moraxella*. Entre estos grupos bacterianos, también pudo observarse el fenómeno de multirresistencia antimicrobiana frente a gentamicina, cloramfenicol, ácido oxolínico, ciprofloxacino, flumequina, oxitetraciclina y la asociación sulfametoxazol-trimetoprim. Entre los géneros que presentaron esta multirresistencia, al menos a cuatro de los antibacterianos señalados, fueron *Agrobacterium*, CDC II-F, *Chryseomonas*, *Moraxella*, *Ochrobactrum*, *Pasteurella*, *Pseudomonas* y *Vibrio*. De estos géneros, llama la atención *Chryseomonas* por la máxima resistencia alcanzada (100 %) para gentamicina, cloramfenicol, ácido oxolínico y oxitetraciclina. El género *Moraxella* presentó un marcado fenómeno de multirresistencia antimicrobiana, expresándose para los 11 antibacterianos en estudio. También altos niveles de resistencia presentaron los géneros *Agrobacterium* y *Pasteurella* (Oróstegui, 1999).

Algunas bacterias en ambientes acuáticos son filogenéticamente parecidas a los patógenos humanos. Esto incrementa la probabilidad de extender los genes que confieren resistencia desde bacterias acuáticas a patógenos humanos. Varios estudios han demostrado que los plásmidos albergan varios determinantes de resistencia, que a menudo son transferibles desde patógenos de peces y bacterias acuáticas; no sólo para otras bacterias dentro del mismo género, sino también a *E. coli*. Por ejemplo, plásmidos multirresistentes han mostrados ser transferibles a *E. coli* desde *Aeromonas salmonicida*, *Aeromonas hydrophila*, *Edwardsiella tarda*, *Citrobacter freundii*, *Photobacterium damsela* subsp. *piscicida*, *Vibrio anguillarum*, y *Vibrio salmonicida* (WHO,2006).

Muchos determinantes de resistencia en patógenos de peces son portados en plásmidos R transferibles. La diseminación horizontal de los plásmidos de patógenos de peces puede, por lo tanto, transferir genes de resistencia a otras bacterias, incluyendo las que son patógenas en

humanos. Esto se ha demostrado en bacterias en el agua de lagunas y en sedimentos marinos. Los plásmidos que portan determinantes de resistencia, también se han transferido *in Vitro* desde patógenos de peces a patógenos de humanos, tales como *Vibrio cholerae*, y *V. parahemolyticus* a patógenos humanos potenciales, incluyendo *Escherichia coli*. Además, los plásmidos que portan determinantes de resistencia a múltiples antimicrobianos se han transferido en microambientes naturales simulados entre patógenos bacterianos de peces, humanos, y otros animales (Angulo, 2000).

La diseminación de genes de resistencia desde ambientes acuáticos a humanos puede ocurrir por el consumo de productos alimenticios de la acuicultura, a través del consumo de agua, el contacto directo con el agua u organismos acuáticos, o a través de la manipulación de productos alimenticios de acuicultura (WHO, 2006). Un ejemplo que ilustra lo anterior es el *Vibrio spp* que es parte de la flora marina normal y puede causar infecciones en personas con heridas abiertas expuestas al agua de mar o la vida marina (Angulo, 2000).

Una epidemia que pudo deberse a genes de resistencia a múltiples fármacos ocurrió en Ecuador, durante el brote de cólera que se inició en América Latina en 1991. Aunque la cepa que causó la epidemia era susceptible a los 12 agentes antimicrobianos estudiados, en la costa del Ecuador posiblemente se volvió resistente a múltiples fármacos. Esta epidemia comenzó entre personas que trabajan en criaderos de camarones, donde la resistencia a múltiples fármacos estaba presente en vibrios no cólera que eran patógenos en los camarones. Los genes de resistencia entonces, pudieron haberse transferido a *V. cholerae* 01 desde los otros vibrios y haber conferido una ventaja selectiva debido a la política local de quimioprofilaxis (Angulo, 2000).

El patógeno de peces *Streptococcus iniae* ha causado infecciones invasivas en personas que manipulaban tilapia en supermercados, la tilapia es un pez de cultivo. El microorganismo

causante de las infecciones, se aisló del ecosistema de acuicultura y en los peces que se encontraban en supermercados. De manera similar, un nuevo biotipo de *V. vulnificus* causó cientos de infecciones graves entre personas que manipulaban tilapias vivas en Israel. Las bacterias en peces también pueden transmitirse a humanos cuando los peces de cultivo, u otros alimentos que han sufrido contaminación cruzada, son ingeridos. Además, *Salmonella*, una típica bacteria que causa enfermedad y es transmitida por los alimentos, se ha aislado de peces de cultivo y lagunas de camarones (Angulo, 2000).

Un estudio, realizado en centros de cultivo de salmón atlántico en Chile, encontró una alta proporción de bacterias resistentes a oxitetraciclina, principalmente desde muestras de alimento pelletizado en el sedimento y muestras de efluentes. Otro hallazgo, fue la variedad de cepas bacterianas que presentaban distintos niveles de resistencia a oxitetraciclina, entre las que están *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Aeromonas*, etc. Este estudio muestra la presencia de una población importante de bacterias resistentes a oxitetraciclina, en la microflora de los centros de cultivos chilenos, el cual puede jugar un rol importante como reservorio de bacterias con determinantes genéticos que confieran resistencia a tetraciclinas con el consecuente riesgo para la salud pública. Además el alto porcentaje de bacterias resistentes a oxitetraciclina observado en cultivos de salmón al sur del país, con un historial no reciente de uso de antibiótico, sugiere que esta resistencia a antibiótico puede ser promovida y mantenida debido a la presencia de este fármaco en el correspondiente ambiente (Miranda y Zemelman, 2002a; Miranda y Zemelman 2002b).

Además, existe evidencia de plásmidos, que contienen genes que codifican para resistencia a tetraciclinas, que se han diseminado entre diferentes especies de *Aeromonas* y *E. coli* y entre los ambientes acuáticos y humanos, en distintas ubicaciones geográficas (Rhodes *et al*, 2000).

Chile, a partir de 1992, se convirtió en el segundo productor de salmón y trucha en el mundo y es un actor importante para la acuicultura mundial, reportándose en el año 2007 una producción de 655.000 toneladas, lo que representa el 36 % de la producción mundial, después de Noruega la cual tiene el 43,3%. Las exportaciones totales de salmón y trucha durante el año 2007 fueron de 397.041 toneladas netas, alcanzando un valor de US\$ 2.200 millones (SalmonChile, 2007).

Debido a las manipulaciones que tienen los peces, decrece la efectividad de su sistema inmune, el cual evita la colonización bacteriana y la infección. Más aún, errores de higiene en los métodos de extracción de los peces, incluyendo las altas densidades de las poblaciones en cultivo, estrechez en los sitios de cultivo en aguas costeras, la falta de barreras sanitarias y la falla en el aislamiento de unidades de cultivo de peces con animales infectados han aumentado la posibilidad de la propagación de infecciones (Cabello, 2006; Sapkota, 2008). Esto genera grandes pérdidas económicas para la industria acuícola, siendo necesario el uso de grandes cantidades de productos químicos biológicamente activos destinados a la eliminación y/o a la inactivación de los patógenos, de tal forma minimizar las pérdidas económicas generadas por las enfermedades. Por otro lado, el desarrollo de vacunas para la prevención de enfermedades ha permitido a países como Noruega disminuir los volúmenes de antibióticos en el año 2001 al 1% en relación al año 1980 (Bravo *et al*, 2005).

A diferencia de lo que ha ocurrido en Europa, la realidad chilena es diferente por cuanto las enfermedades responsables de las mayores pérdidas económicas en la industria del salmón son causadas por patógenos intracelulares, los cuales lamentablemente no son efectivamente controlados por los fármacos actualmente disponibles en el mercado. El desarrollo de vacunas para estas patologías ha sido complejo, prueba de esto es que las investigaciones para el

desarrollo de una vacuna contra SRS se iniciaron a mediados de los años 1990 por los principales laboratorios productores de vacuna en el mundo y para el caso del BKD las investigaciones para la fabricación de una vacuna efectiva datan de inicios de los años 1970 en Norteamérica (Bravo *et al*, 2005).

En otros países como Dinamarca y Noruega, existen reportes anuales que describen el consumo de agentes antibacterianos en medicina humana y veterinaria, y la ocurrencia de resistencia en diferentes reservorios (NORM/NORM-VET, 2006; DANMAP, 2007). El consumo de antimicrobianos en Noruega, en producción animal y en la acuicultura es bajo. En 2006 el total de antibióticos para uso terapéutico en animales fue de 6.448 Kg (no incluye el uso en acuicultura), el consumo anual de estos fármacos en medicina veterinaria ha disminuido en un 40% desde 1995 al 2001 y ha permanecido estable en la actualidad. El total de sales de antibióticos para uso terapéutico en cultivo de peces fue de 1.428 Kg de principio activo. También en este sector las cantidades usadas de antimicrobianos ha disminuido notablemente entre los años 1987 a 1996 en aproximadamente en un 97%, y desde ese año ha permanecido relativamente constante (NORM/NORM-VET, 2006). Por otro lado Dinamarca reporta un consumo total de antimicrobianos en medicina veterinaria de 121,1 toneladas en el año 2007, y en acuicultura fue de 3,7 toneladas el cual fue un 54% más alto que el año 2005 (DANMAP, 2007).

En Chile sólo se cuenta con datos estimados de los volúmenes de antimicrobianos utilizados por la industria del salmón, sin existir a la fecha estadística oficial, proveniente de las Instituciones técnicas oficiales del país. De acuerdo a lo presentado por uno de los periódicos para la industria acuícola y pesquera, en el año 2000 fueron administrados 40 toneladas de fármaco a 200.000 toneladas de alimento para peces, también se señala en ese mismo medio, que en 1999 se administraron 90 toneladas de fármaco a través del alimento para peces. Al no existir

una información oficial entregada por un organismo estatal, información como ésta crea desconcierto entre la comunidad internacional y también dentro de la comunidad nacional (Bravo *et al*, 2005).

Los únicos datos que se conocen sobre importación y autorización de uso y disposición en Medicina Humana y Medicina Veterinaria, en Chile, son de las quinolonas y fluoroquinolonas donde se hacen consideraciones sobre su impacto para la salud pública y medio ambiente en el período 1998 a 2005, señalando además, que el uso de los 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, especialmente en el sector acuícola (Millanao, 2002; Barrientos, 2006).

Oxitetraciclina es el antibacteriano usado con más frecuencia en la industria del salmón en Chile debido a su amplio espectro, alta potencia y bajo costo. El segundo antibiótico más usado en los cultivos de salmónes es el florfenicol, algunos estudios relatan que el florfenicol presenta una actividad más alta sobre bacterias acuáticas que la oxitetraciclina (Miranda y Zemelman, 2002a; Miranda y Zemelman 2002b; Miranda y Rojas, 2007).

En Chile, considerando el importante efecto económico asociado a la salmonicultura y los volúmenes de antibacterianos empleados para su control, entre ellos, la oxitetraciclina y el florfenicol, se han desarrollado pocos estudios para evaluar la incidencia y el desarrollo de bacterias patógenas resistentes a dichos antibióticos, en la flora bacteriana ambiental en los sitios cercanos a los centros de cultivos de salmón localizados en lagos, estuarios y mar. De acuerdo a la bibliografía consultada, se tiene información acerca de un solo estudio realizado en Chile, referente al efecto ambiental provocado por el uso de antibacterianos en salmónidos en agua dulce (Miranda y Zemelman, 2002a; Miranda y Zemelman 2002b; Miranda *et al*, 2003; Miranda

y Rojas, 2007). Por lo tanto, la resistencia antimicrobiana debería ser una de las principales preocupaciones para la industrial del salmón.

A continuación se detallan las principales características de las dos familias de antibióticos del presente estudio.

3.1 Generalidades de las Tetraciclinas.

3.1.1 Origen y Características Fisicoquímicas.

Las tetraciclinas forman una de las familias de antibióticos más antigua, caracterizadas por un esqueleto común, formado por una estructura de cuatro anillos fusionados lineares. La primera de ellas, la clortetraciclina fue obtenida en 1948 a partir del *Streptomyces aureofaciens* y por ello recibió el nombre de aureomicina. En 1950 se aisló del *Streptomyces rimosus* la oxitetraciclina. Posteriormente, en 1953 mediante la eliminación de un átomo de cloro de la clortetraciclina se obtuvo la tetraciclina. Entre los años 1960 y 1966, de modificaciones químicas de las moléculas naturales, se obtienen antibióticos semisintéticos con una mejor liposolubilidad relativa, entre ellos la doxiciclina y la minociclina. Su semejanza entre ellas es tal que permite describirlas en conjunto (Florez, 1997; Chopra y Roberts, 2001; Goodman & Gilman, 2006).

Las tetraciclinas son sustancias cristalinas ligeramente amarillas, sin olor y levemente amargas, son anfóteras ya que en solución acuosa forman sales tanto con ácidos como con bases. Son estables en forma de polvo pero no en solución acuosa, siendo particularmente inestables a pH superiores a 7. Se destruyen con soluciones ácidas de pH inferiores a 2. En un pH ácido se disuelven poco, pero pueden combinarse con sodio o clorhidrato lo que las hace más estables (USP, 2003).

3.1.2 Relación Estructura-Actividad.

La estructura química de estos antibióticos es tetracíclica, de ahí su denominación, siendo su núcleo central el octahidronaftaceno, con una función carboxamida, tiene diversos grupos funcionales conectados a los cuatro anillos fusionados lineares que al ser reemplazados generan a los diferentes representantes de esta familia de antibióticos (ver figura N° 3). En la figura N° 4 se muestra la estructura mínima de tetraciclina que presenta actividad antibacteriana. Los rasgos más importantes para la actividad antibacteriana son el mantenimiento del tetraciclo lineal fusionado, naturalmente ocurren configuraciones estequiométricas α en la posición 4a y 12a (entre los anillos A-B), la posición 4 (grupo dimetilamino), y la conservación del sistema ceto-enol (posiciones 11, 12 y 12a) en la proximidad del anillo D fenólico. Las tetraciclinas son agentes quelantes y su actividad antibacteriana y sus propiedades farmacocinéticas están influenciadas por la quelación de iones metálicos. El sitio de quelación incluye el sistema β -dicetona (posición 11 y 12), y los grupos enol (posición 1 y 3) y la carboxamida (posición 2) en el anillo A. La figura N° 5 presenta un resumen de los rasgos que confieren una óptima actividad antibacteriana al núcleo de la tetraciclina (Chopra y Roberts, 2001).

3.1.3 Clasificación.

Las tetraciclinas se clasifican tradicionalmente atendiendo a la duración de su acción farmacológica, ya que las principales diferencias entre ellas radican en su perfil farmacocinético. Esto permite agrupar a las tetraciclinas en tres categorías: las de vida media corta (6-8 hrs.), clortetraciclina, oxitetraciclina y tetraciclina; las de vida media intermedia (12-14 hrs.), demeclociclina y metaciclina; y las de vida media larga (16-18 hrs.), doxiciclina y minociclina, ver figura N° 6 (Florez, 1997; Chopra y Roberts, 2001; Goodman & Gilman, 2006).

3.1.4 Actividad Antiinfecciosa.

Las tetraciclinas son antibióticos bacteriostáticos de amplio espectro, activas frente a una gran variedad de bacterias gram-positivas y gram-negativas aerobios y anaerobios. Son también eficaces contra algunos microorganismos tales como *Rickettsia*, *Coxiella burnetti*, *Mycoplasma pneumoniae*, especies de *Chlamydia* y *Legionella*, *Ureaplasma*, algunas micobacterias atípicas y especies de *Plasmodium*. No tienen actividad contra los hongos. En general, las bacterias gram-positivas suelen ser sensibles a concentraciones más bajas que las bacterias gram-negativas. Cabe destacar que la actividad de doxiciclina y minociclina es entre dos y cuatro veces superior frente a la mayoría de los microorganismos, con respecto a las demás tetraciclinas (Florez, 1997; Chopra y Roberts, 2001; Goodman & Gilman, 2006).

Las propiedades antimicrobianas favorables de estos agentes y los escasos efectos adversos mayores, han conducido a un extensivo uso en medicina humana y veterinaria. Las tetraciclinas son usadas profilácticamente para la prevención de la malaria causada por *Plasmodium falciparum* resistente a mefloquine. Por otra parte, en algunos países, incluyendo Estados Unidos, son añadidas en niveles subterapéuticos en alimentos para animales como promotores de crecimiento. Aunque las tetraciclinas conservan un rol importante tanto en la medicina humana como en veterinaria, la aparición de resistencia microbiana ha limitado su eficacia. Indudablemente, el empleo de las tetraciclinas en la práctica clínica ha sido responsable de la selección de organismos resistentes. Sin embargo, el empleo de éstos y otros antibióticos como promotores de crecimiento en los animales para producción de alimento, se hacen cada vez más polémicos debido a que esta práctica en el ámbito veterinario contribuye a la aparición de resistencia en patógenos humanos (Chopra y Roberts, 2001). La resistencia de una cepa bacteriana a cualquier miembro de la clase, por lo general da por resultado resistencia cruzada a

otras tetraciclinas (Florez, 1997; Chopra y Roberts, 2001; Goodman & Gilman, 2006). Vale destacar como una excepción, el comportamiento de minociclina y doxiciclina, las que pueden presentar actividad frente a bacterias resistentes a las demás tetraciclinas (Florez, 1997; Chopra y Roberts, 2001; Goodman & Gilman, 2006).

3.1.5 Mecanismo de Acción.

Las tetraciclinas inhiben la síntesis de las proteínas bacterianas por fijarse a la subunidad menor 30S del ribosoma, específicamente el sitio aminoacilo (A). Su mecanismo de acción es inhibir la fijación del aminoacil-tRNA al sitio A, impidiendo el primer paso de la fase de alargamiento de la síntesis de las proteínas bacterianas (Pratt, 1981; Chopra y Roberts, 2001; Goodman & Gilman, 2006). Las tetraciclinas atraviesan la membrana externa de bacterias entéricas gram-negativas por difusión pasiva a través de los canales hidrófilos formados por porina OmpF y OmpC como un complejo, posiblemente con magnesio, cargado positivamente. El complejo cruza la membrana externa acumulándose en el periplasma donde el complejo tetraciclina-ión metálico probablemente se disocia para liberar la tetraciclina, una molécula débilmente lipófila capaz de difundir a través de la bicapa lipídica hacia el citoplasma. La captación de tetraciclinas a través de la membrana citoplasmática es un proceso dependiente de energía y sensible al componente Δ pH a ambos lados de la membrana. La toxicidad selectiva de las tetraciclinas es explicada por una más eficiente acumulación en el citoplasma bacteriano respecto las células eucariontes (Chopra y Roberts, 2001; Goodman & Gilman, 2006).

3.1.6 Mecanismo de Adquisición de la Resistencia.

La resistencia a tetraciclinas ha emergido en muchas bacterias patógenas y comensales debido a la adquisición de genes *tet*. Estos genes se encuentran en plásmidos y son transferidos de una bacteria a otra por el mecanismo de conjugación (Rodhes *et al.*, 2000; Chopra y Roberts, 2001, Goodman & Gilman, 2006). Los genes de resistencia a tetraciclinas frecuentemente son parte de transposones (Shmidt *et al.*, 2001). Los transposones son secuencias específicas de DNA, cuyas copias pueden trasladarse independientemente a otras posiciones dentro del genoma bacteriano o desde el cromosoma a un plásmido o desde un plásmido a otro. Ellos poseen genes que codifican para su propia transposición (Neu, 1992). Los genes *tet* se encuentran en una amplia variedad de cepas bacterianas de humanos, animales y el medio ambiente. Esta amplia distribución se explica, en parte, debido a su asociación a plásmidos y elementos genéticos móviles como los transposones. La presencia de ambos genes *tet* y *otr* con similares mecanismos de resistencia, bombas de eflujo o protección ribosomal es consistente con la hipótesis de transferencia horizontal de genes desde los *Streptomyces* productores de tetraciclinas a otras bacterias (Chopra y Roberts, 2001; Michalova *et al.*, 2004).

3.1.7 Expresión Bioquímica de la Resistencia.

La expresión bioquímica de la resistencia ocurre por tres mecanismos a) disminución de la concentración intracelular de las tetraciclinas, b) síntesis de proteínas de protección ribosomal, c) inactivación enzimática (Chopra y Roberts, 2001; Michalova *et al.*, 2004).

Se han caracterizado 33 genes *tet* que confieren resistencia a tetraciclinas y tres genes que confieren resistencia a oxitetraciclina (genes *otr*). Veintiuno de los genes *tet* y uno de los genes *otrB* codifican para bombas de eflujo y diez de los genes *tet* y uno de los genes *otrA* codifican

para proteínas de protección ribosomal. Dos genes *tet*, *tetX* y *tet37*, codifican para enzimas que inactivan las tetraciclinas (Levy *et al.*, 1999; Chopra y Roberts, 2001; Michalova *et al.*, 2004). Los genes *otr* fueron primeramente descritos en especies de *Streptomyces* productoras de antibióticos, pero recientemente han sido también encontrados en cepas clínicas de *Mycobacterium* spp y pueden tener una más amplia distribución entre especies bacterianas del medioambiente (Chopra y Roberts, 2001).

La disminución intracelular de tetraciclinas ocurre a través de la eliminación activa a través de una bomba de eflujo. Todos los genes de eflujo *tet* codifican para proteínas asociadas a la membrana las cuales exportan tetraciclinas desde la célula y han sido encontrados en bacterias gram-positivas y gram-negativas. Las proteínas de membrana que eliminan tetraciclinas tienen aminoácidos y estructuras protéicas similares a otras proteínas de eflujo involucradas en resistencia múltiple a fármacos, resistencia a amonios cuaternarios y resistencia a cloramfenicol y quinolonas, en especies bacterianas tales como *Streptomyces*, *Saccharomyces* y *Escherichia coli* (Chopra y Roberts, 2001; Michalova *et al*, 2004). La síntesis de proteínas de protección ribosomal, es el segundo mecanismo descrito de expresión bioquímica de la resistencia a tetraciclinas, en él estas proteínas se unen al ribosoma. Esta unión causa una alteración en la conformación ribosomal, la cual evita que las tetraciclinas se unan al ribosoma, sin alterar o detener la síntesis de proteínas. Por último, El gen *tetX* y el gen *tet37* codifican un gen rRNA metilasa y son el único ejemplo de resistencia a tetraciclinas debido a alteración enzimática de la molécula. Sin embargo, este último mecanismo no tiene mucha relevancia debido a que requiere oxígeno para funcionar y sólo se ha encontrado en anaerobios estrictos donde el oxígeno está excluido (Chopra y Roberts, 2001; Michalova *et al*, 2004).

En un estudio realizado en Japón en el año 2000 se identificaron diferentes cepas de bacterias gram-negativas con genes *tet* aisladas de peces de cultivo y se determinó su secuencia de DNA. Se encontró que estos genes son idénticos a genes *tet* identificados en aislados de cepas clínicas y que además, algunos de estos genes son transferibles en el laboratorio a cepas de *Escherichia coli*. Este estudio realizó sus experimentos por conjugación de cepas de *Photobacterium*, *Vibrio*, *Alteromonas* y *Pseudomonas* a *E. coli*, sugiriendo que la transferencia de determinantes de resistencia desde las bacterias marinas a bacterias asociadas al intestino humano es posible (Furushita *et al*, 2003).

Otro estudio sugirió que las bacterias de cultivos acuícolas podrían ser un reservorio por ejemplo, de genes *tetM* y *tetS*, que codifican para proteínas de protección ribosomal. Estos genes son responsables de la resistencia a tetraciclinas en varios aislados clínicos (Kim *et al*, 2004).

3.2 Oxitetraciclina (Figura N° 7).

Esta es una tetraciclina de uso exclusivo en medicina veterinaria en Chile, la cual posee registro en el SAG para ser utilizada diferentes especies: bovinos, ovinos, caprinos, equinos, cerdos, aves, pollos broiler, perros, gatos y salmónidos. Tiene un amplio espectro, reducido orden de toxicidad y bajo costo. Es un antibacteriano sistémico, principalmente bacteriostático. Tanto su mecanismo de acción como su mecanismo de resistencia es igual a las demás tetraciclinas, los cuales están descritos anteriormente (Chopra y Roberts, 2001; Miranda y Zemelman, 2002b; Miller, 2007).

3.2.1 Relación Estructura-Actividad.

Presenta una estructura de cuatro anillos fusionados lineares y posee un hidroxilo en el C-12 que lo diferencia de la tetraciclina. La oxitetraciclina es un agente quelante y su actividad antibacteriana y sus propiedades farmacocinéticas están influenciadas por la quelación de iones metálicos. El sitio de quelación incluye el sistema β -dicetona (posición 11 y 12), y los grupos enol (posición 1 y 3) y carboxamida (posición 2) del anillo A (Chopra y Roberts, 2001).

3.2.2 Espectro Antibacteriano.

En salmónidos (salmón y trucha) la oxitetraciclina, en alimento medicamentado, está indicado para el tratamiento y control de furunculosis causado por *Aeromonas salmonicida*, y en el tratamiento de úlceras causadas por cepas de *Haemophilus piscium*. En salmónidos y catfish, para el tratamiento y control de septicemia hemorrágica causadas por *Aeromonas hydrophila*, *A. sobia* y *Pseudomonas sp.*, además esta indicado para el control y tratamiento de enfermedades causadas por *Pseudomonas*. Asimismo, la oxitetraciclina está indicada para el tratamiento de la enfermedades causadas por cepas susceptibles de *Cytophaga psychrophilia*, *Chondrococcus (Flexibacater) columnaris* y *Yersinia ruckeri* (USP, 2003).

3.2.3 Características Farmacocinéticas.

Absorción. Las tetraciclinas son conocidas por su poca absorción desde el tracto gastrointestinal, la absorción de la oxitetraciclina esta clasificada como intermedia, cuando el estomago está vacío, pues es absorbida el 60-80% de una dosis oral. En mamíferos la absorción en el tracto gastrointestinal de la oxitetraciclina disminuye en presencia de productos lácteos, calcio, magnesio y hierro o sales de zinc. La oxitetraciclina se une a cationes divalentes y

trivalentes que disminuyen su actividad antibacterial. Esto puede ser de particular importancia en acuicultura cuando la oxitetraciclina es administrada a los peces en el agua, donde hay altos niveles de cationes. Inevitablemente, el contacto con el agua y por ende el contacto con los cationes ocurre de inmediato cuando el pellet, que está recubierto en su superficie con la oxitetraciclina, llega al agua. El contacto también puede ocurrir en el tracto GI superior de los peces que beben continuamente agua de mar para compensar la pérdida de agua. La encapsulación de la oxitetraciclina en el alimento pelletizado puede evitar la interacción directa con los cationes presentes en el agua y en el intestino. Sin embargo, para que ocurra luego la absorción, el fármaco debe estar solubilizado, así que la mezcla con los fluidos en el intestino del pez ricos en cationes, es inevitable (Miller, 2007).

Pocas investigaciones han reportado la vida media de absorción de la oxitetraciclina en peces después de una ruta de administración no intravenosa. Un estudio reportó una vida media de 2,3 horas después de una administración oral en breva de mar (Miller, 2007).

En los peces de agua salada la oxitetraciclina fue rápidamente absorbida a altas temperaturas. A 16° C, la máxima concentración plasmática (C_{max}) fue estudiada después de 1 hora ($2,1 \pm 0,5 \mu\text{g/mL}$), mientras que a 10° C y a 5°C la C_{max} fue estudiada después de 12 horas ($5,3 \pm 1,7 \mu\text{g/mL}$) y 24 horas ($3,2 \pm 1,8 \mu\text{g/mL}$), respectivamente. El efecto de la temperatura se debe al hecho de que los peces son poiquilotermos, es decir, su temperatura interna varía de acuerdo a la temperatura del ambiente en donde se encuentra. Además, un incremento en la temperatura ambiental e interna muestra una correlación con el vaciado gástrico y metabolismo en especies de peces poiquilotermos. Por lo tanto, para muchas especies de peces de cultivo, el tiempo de resguardo es determinado en grados días. Por ejemplo, 150 grados día para

Oxitetraciclina representa un período de resguardo de 15 días a 10 °C o de 10 días a 15 °C (Miller, 2007).

Biodisponibilidad. En trucha arcoiris, tras una administración oral de una dosis de 75 mg/Kg de oxitetraciclina, el 5,6 % es absorbido y tras una administración intramuscular de una dosis de 60 mg/Kg, el 85 % es absorbido (USP, 2003).

Distribución. La oxitetraciclina es soluble en lípidos y se distribuye a la mayoría de los tejidos (USP, 2003).

Pocos estudios han investigado las fases de distribución de la oxitetraciclina, con respecto a la difusión desde la circulación sistémica en el tejido del pez y los compartimentos periféricos. Las primeras investigaciones usaron una ruta de administración intravenosa. La vida media de distribución en la trucha arcoiris fue de 0,9 horas después de una única dosis en bolus intravenoso. Interesante es que no parece haber una verdadera diferencia entre la vida media de distribución en peces con la encontrada en humanos. La capacidad de oxitetraciclina para distribuirse rápidamente en los tejidos y en los espacios del cuerpo donde un patógeno puede ser alcanzado y su accesibilidad económica, son parte de la justificación de su histórico y amplio uso en la acuicultura (Miller, 2007).

Unión a proteínas plasmáticas. En trucha arcoiris, la oxitetraciclina se une moderadamente a las proteínas plasmáticas (55 %) (USP, 2003).

Tiempo para alcanzar peak de concentración sérica. En trucha arcoiris 4 horas para un peak de concentración sérica de 56,9 µg/mL, tras una administración intramuscular de una dosis de oxitetraciclina de 60 mg/Kg (USP, 2003).

Metabolismo. En todas las especies de animales, no se conoce que las tetraciclinas sean biotransformadas en un grado significativo antes de su eliminación (USP, 2003). Son excretadas

principalmente sin cambios por la orina (50-80% de la dosis dada). Las tetraciclinas son fácilmente fotodescompuestas en una solución acuosa (Miller, 2007).

Eliminación. Resultados de estudios de las fases de eliminación desde la carne después de una administración oral muestra una disminución obvia en la vida media de eliminación en altas temperaturas del agua. En carne, la vida media de eliminación evaluado en trucha de arroyo es de un rango de 600 horas a 7° C, y de 46 horas a 20° C. Similarmente, a valores de vida media de eliminación en plasma, suero y sangre siguen la misma tendencia de temperatura dependiente como la observada en carne. En la trucha alpina de agua dulce, la vida media de eliminación calculada en plasma, mantenida a 6° C fue de 578 horas. En la lubina de agua de mar, la vida media de eliminación calculada en plasma, mantenida a 22° C fue de 21 horas. La poikilothermia es otra vez la causa más probable de los cambios en la eliminación de la oxitetraciclina en el ambiente de las piscinas dependientes de la temperatura. Podemos encontrar algunas inconsistencias en la literatura, sin embargo un estudio en trucha arcoiris calculó una vida media de eliminación de 48 horas, mantenidas a una temperatura de 12° C. Este valor es 400 veces más bajo que el observado en otro estudio en trucha arcoiris mantenida a 11° C. De acuerdo a la USP de 2003, la vida media de eliminación de oxitetraciclina en trucha arcoiris, sub especie *Oncorhynchus mykiss*, es de 60,3 horas y en la sub especie *Salmo gairdneri* la vida media de eliminación es de 89,5 horas. A pesar de estas incoherencias y drásticas diferencias en la vida media de eliminación de la oxitetraciclina, se han establecido tiempos de resguardo a temperaturas definidas, para la administración oral de oxitetraciclina (Miller, 2007).

Interacciones farmacológicas. Los alimentos de salmónidos que contengan un alto contenido de ceniza (calcio, cobre, hierro, o zinc) pueden unirse a la oxitetraciclina y disminuir su absorción. La oxitetraciclina tampoco debiera ser administrada con alimentos que contengan

bentonita (USP, 2003c). Las tetraciclinas tienen la capacidad de formar quelatos con cationes di y trivalentes, tanto en peces de agua dulce como en peces de agua de mar (Burka *et al*, 1997).

Biodegradación: En el sedimento marino la oxitetraciclina es muy persistente, disminuyendo su toxicidad por ser inactivada por los iones Ca^{2+} y Mg^{2+} y su vida media de degradación aún no ha sido determinada (Burka *et al*, 1997; Sørensen *et al*, 2002).

3.2.4 Información de Dosificación Veterinaria

Dosis. En salmónidos, para el control y tratamiento de furunculosis, septicemia hemorrágica y enfermedad por *Pseudomonas* la dosis es de 55-82,5 mg/Kg de peso corporal por día, administrado en el alimento y alimentado en una sola ración (USP, 2003; Miller, 2007).

Tiempo de Resguardo. 7- 21 días, dependientes de la temperatura del agua (Miller, 2007).

3.3 Características Generales de los Fenicoles.

Bajo esta denominación se encuentran tres fármacos, el cloramfenicol y el tiamfenicol, de uso en medicina humana, y el florfenicol, de uso exclusivo en medicina veterinaria. El tiamfenicol, hasta la fecha, no se comercializa en Chile.

El cloramfenicol fue aislado originalmente a partir de un actinomiceto de la tierra, *Streptomyces venezuelae*. Se introdujo al mercado farmacéutico en 1949. Sin embargo, en la actualidad se obtiene por síntesis química. El cloramfenicol es un derivado del ácido dicloroacético, posee un grupo nitro en posición *para* del anillo bencénico (figura N° 8). Una vez que empezó a utilizarse ampliamente se observó que podía originar discrasias sanguíneas graves y en ocasiones fatales. Es por esta razón que en la actualidad se reserva para el tratamiento de infecciones peligrosas, por ejemplo: meningitis, rickettsiosis, en los pacientes que no pueden

recibir otra opción ya sea por resistencia o por alergia (Pratt, 1981; Florez, 1997; Schwarz *et al*, 2004; Goodman & Gilman, 2006).

3.3.1 Mecanismo de Acción.

El cloramfenicol inhibe la síntesis proteica mediante su unión de forma reversible a la subunidad mayor 50S del ribosoma y mediante la inhibición de la adhesión del extremo del aminoacil-tRNA que contiene aminoácido a su región de fijación en el sitio A (sitio aceptor en la subunidad ribosómica 50S). Esto impide la asociación apropiada de la peptidil transferasa a su sustrato de aminoácido, de modo que no puede formarse el enlace peptídico. La consecuencia para la bacteria sensible es la inhibición de su multiplicación, por lo que el efecto es bacteriostático. El cloramfenicol también puede inhibir la síntesis proteica de mitocondrias en células de mamíferos, ya que los ribosomas mitocondriales son similares a los bacterianos (ambos poseen 70S), en cambio los ribosomas citoplasmáticos son 80S. La peptidil transferasa de los ribosomas mitocondriales, pero no la de los citoplasmáticos, es sensible a la acción inhibitoria del cloramfenicol. Al parecer, son particularmente sensibles a este fármaco las células eritropoyéticas de mamíferos, lo que justificaría en gran medida algunos aspectos de su toxicidad (Pratt, 1981; Florez, 1997; Schwarz *et al*., 2004; Goodman & Gilman, 2006).

3.3.2 Mecanismo de Resistencia

El mecanismo de resistencia al cloramfenicol más importante es la inactivación enzimática por la acetilación del fármaco por diferentes tipos de acetiltransferasas (CATs). Sin embargo, también se han reportado otros mecanismos de resistencia tales como disminución de

permeabilidad, mutación ribosómica con la consecuencia de pérdida de afinidad y por sistemas de eflujo (Florez, 1997; Schwarz *et al.*, 2004; Goodman & Gilman, 2006).

Generalmente, las bacterias entéricas se hacen resistentes al cloramfenicol mediante la adquisición de factores R que determinan la producción de cloramfenicol acetiltransferasa, una enzima que inactiva al fármaco mediante la acetilación de un grupo hidroxilo. Estos factores R llevan determinantes para múltiples resistencias a fármacos y estos pueden pasarse desde *Salmonella* a cepas de *E. coli* sensibles al fármaco. Esto sugiere que la resistencia al cloramfenicol puede transmitirse a las enterobacterias en la ganadería, en la que el uso de antibióticos en la alimentación puede aumentar el número de microorganismos que transportan el factor R. También se ha demostrado que la resistencia al cloramfenicol puede transferirse en forma retrógrada desde las *E. coli* con resistencia inducida a *Salmonella* sensible (Pratt, 1981).

3.3.3 Expresión Bioquímica de la Resistencia.

La expresión bioquímica de la resistencia ocurre por inactivación enzimática. Se trata de acetiltransferasas capaces de acetilar al cloramfenicol, utilizando como fuente la acetilcoenzima A y transformándolo en derivados inactivos. Este mecanismo de resistencia extracromosómico está mediado por plásmidos constitutivos en el caso de algunos bacilos gram-negativos, e inducibles en cocos gram-positivos. Existe también resistencia cromosómica que se traduce en una mayor impermeabilidad de la bacteria para el antibiótico (Florez, 1997; Schwarz *et al.*, 2004; Goodman & Gilman, 2006).

3.3.4 Actividad Antiinfecciosa.

El cloramfenicol es un antibacteriano de amplio espectro, en el que se destaca la gran sensibilidad de *Haemophilus influenzae*, *Salmonella*, *Escherchia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas mallei* y la totalidad de bacterias anaerobias, frente a las que estos antibióticos pueden ser de mayor actividad, particularmente vale la pena destacar al bacteroides fragilis. Son también sensibles diferentes especies de *Streptococcus* y *Staphylococcus*, *Vibrio*, *Shigella*, *Actinomyces*, *Mycoplasma*, *Listeria*, *Chlamydia* y *richettsias* (Florez, 1997; Schwarz *et al.*, 2004; Goodman & Gilman, 2006).

Sin embargo, aún siendo de amplio espectro en el uso clínico, como resultado de recomendaciones del consenso de un gran número de expertos, dado que el fármaco tiene serias desventajas por lo que su uso debe restringirse, es conveniente tener en consideración las siguientes líneas de guía: i) el cloramfenicol debe utilizarse como fármaco de primera elección solamente para el tratamiento de la fiebre tifoidea y de la meningitis o epiglotitis debida a *H. influenzae*. De otra manera, sólo debe emplearse en infecciones severas (que amenazan la vida) en las que no puedan utilizarse fármacos de elección y el cloramfenicol sea claramente la alternativa superior. Nunca debe utilizarse para profilaxis o para el tratamiento de infecciones leves no caracterizadas, ii) deben evitarse el uso prolongado y la repetida exposición iii) deben practicarse recuentos leucocitarios con diferencial dos tres veces por semana y debe discontinuarse la terapia cuando aparezca leucopenia (Pratt, 1981).

Las bacterias con mayor tasa de resistencia clínica pertenecen a la familia de bacilos gram-negativos: *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Salmonella* (Pratt, 1981; Florez, 1997; Schwarz *et al.*, 2004; Goodman & Gilman, 2006).

El cloramfenicol fue usado ampliamente en medicina veterinaria, sin embargo a mediados de los años 90 se prohibió su uso a nivel mundial, en la producción animal destinada al consumo humano. Esto fue debido a los efectos adversos que se pueden originar por el consumo de alimentos que contenían residuos de este antibiótico, y por lo tanto causar anemia aplásica en el humano (Schwarz *et al.*, 2004).

3.4 Florfenicol.

El florfenicol es una molécula de origen sintético, derivado fluorado del tiamfenicol, relacionado estructuralmente con el cloramfenicol. Sin embargo el florfenicol no lleva el riesgo de inducir anemia aplástica en humanos, que es asociado con el cloramfenicol (Schwarz *et al.*, 2004; USP, 2007).

A partir del año 1990 el florfenicol fue autorizado, a nivel mundial, para ser usado única y exclusivamente en medicina veterinaria, para el control y tratamiento de diversas enfermedades bacterianas. Hasta el momento, no ha sido aprobado para uso en humano (Schwarz *et al.*, 2004). En el año 1995 el florfenicol es autorizado por el SAG en Chile para el tratamiento de diversas infecciones bacterianas ocurridas en diferentes especies tales como ganado, cerdos, aves de corral y peces.

3.4.1 Relación Estructura-Actividad

El florfenicol tiene un átomo de flúor en vez de un grupo hidroxilo en el carbono 3 del cloramfenicol (ver figura N° 9). Esto permitiría al florfenicol ser menos susceptible a la desactivación enzimática por bacterias con plásmidos de resistencia transmisibles que involucran acetilación del grupo hidroxilo en el carbono 3 del cloramfenicol y previene su interacción con los

ribosomas bacterianos. El flúor contenido en el florfenicol puede aumentar la actividad antibacteriana de tal modo, que es efectivo sobre las mismas bacterias que otros fenicoles, pero a una menor dosis, siendo efectivo incluso sobre cepas resistentes a otros miembros del grupo (Schwarz *et al.*, 2004; Bravo *et al.*, 2005; USP, 2007).

La presencia de un grupo metil sulfonilo en la posición *para* del anillo bencénico en reemplazo del grupo nitro, hace que el florfenicol tenga un metabolismo diferente al cloramfenicol, al mismo tiempo que se consigue reducir la toxicidad; ya que se presume que el grupo nitro, el cual es muy reactivo y es característico del cloramfenicol, puede ser biotransformado a un metabolito intermediario tóxico, que sería el responsable de la anemia aplásica (Schwarz *et al.*, 2004; Bravo *et al.*, 2005; USP, 2007).

3.4.2 Espectro Antibacteriano.

Es un antibacteriano sistémico de amplio espectro con un rango de actividad similar al cloramfenicol y mayor que el tiamfenicol, que incluye muchos microorganismos gram-positivos y gram-negativos. Además es activo contra varias cepas bacterianas resistentes al cloramfenicol (Schwarz *et al.*, 2004; USP, 2007).

Estudios con florfenicol indican una potente actividad contra un amplio rango de bacterias patógenas de peces, que incluyen: *Pasteurella piscicida* (ahora *Photobacterium damsela* subsp. *Piscicida*), *Enwardsiella tarda*, *Vibrio anguillarum*, *Vibrio salmonicida*, *Vibrio spp.*, *Aeromonas salmonicida*, *Flavobacterium psychrophilum*, *Yersinia ruckeri*. Por lo tanto, es un fármaco de gran valor para la acuicultura (Miller, 2007; Miranda y Rojas, 2007; USP, 2007).

Está indicado para el control y tratamiento de enfermedades como Furunculosis causada por cepas susceptibles de *Aeromonas salmonicida*, en salmón. Septicemia entérica causada por

cepas susceptibles de *Edwardsiella ictaluri*, en channel catfish y Vibriosis causado por *Vibrio* spp, en salmón (Miller, 2007; USP, 2007).

3.4.3 Mecanismo de Acción

El florfenicol inhibe la síntesis proteica mediante su unión de forma reversible a la subunidad mayor 50S del ribosoma y su mecanismo de acción (al igual que el cloramfenicol) es la inhibición de la actividad catalítica de peptidil transferasa, con ello no se forma el enlace peptídico y en consecuencia se interrumpe la síntesis de proteínas en el segundo paso de su fase de alargamiento. La consecuencia para la bacteria sensible es la inhibición de su multiplicación, por lo que su efecto es bacteriostático. El florfenicol no lleva el riesgo de inducir anemia aplásica en humanos, fenómeno idiosincrásico que es asociado con el cloramfenicol (Schwarz *et al.*, 2004; Bravo *et al.*, 2005; USP, 2007).

3.4.4 Mecanismo de Resistencia.

El mecanismo de resistencia del florfenicol es por sistemas de expulsión específicos, son genes asociados con la expulsión de cloramfenicol y de florfenicol. Existen al menos 8 sistemas de expulsión específicos descritos hasta el momento E-1 a E-8 (ver figura N° 10). Sólo en los grupos E-3 y E-4 ha sido reportada la resistencia a ambos fármacos (Schwarz *et al.*, 2004; Cabrera, 2008). Además de estos sistemas de expulsión, se han identificado un variado número de sistemas transportadores de varias drogas cuyo espectro de sustratos incluye al cloramfenicol y/ florfenicol, estos últimos menor medida que los sistemas de expulsión de específicos (Cabrera, 2008)

3.4.5 Mecanismo de Adquisición de Resistencia.

En 1996 aparece descrito en la literatura el primer gen de resistencia a florfenicol, detectado en un plásmido de un patógeno de pez *Photobacterium damsela* subsp. *piscicida* (*Pasteurella piscicida*) aislado en Japón. Más recientemente, se han descrito genes del grupo E-3 en un cluster cromosomal de genes multirresistentes en *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* DT104. Este cluster de genes de resistencia a antibióticos de aproximadamente 13 kb está incluido en una isla genómica cromosomal llamada, SGI1 (*Salmonella* Genomic Island 1) (Bolton *et al.*, 1999; Schwarz *et al.*, 2004; Cabrera, 2008).

El gen *flo* de *E. coli* especifica resistencia cruzada no enzimática tanto al cloramfenicol como al florfenicol, y su presencia en cepas aislados de *E. coli* de bovinos de diversas bases genéticas indican una mayor distribución más amplia, diseminación de este gen *flo* es a través de un plásmido de alto peso molecular y/o un transposón móvil (White *et al.*, 2000).

A pesar de sus diferentes designaciones en la literatura publicada como *pp-flo*, *cmlA-like*, *flo_S*, *flo*, o *floR* (agrupados en el grupo E-3), estos genes están estrechamente relacionados y muestran un 96-100% de identidad en su secuencia de nucleótidos y el gen de resistencia (en el futuro referido *floR*) podría diseminar vía plásmidos de alto peso molecular y/o posiblemente por un transposon móvil (Schwarz *et al.*, 2004; Shen *et al.*, 2006).

Recientemente un estudio reportó en aislados de *P. multocida* resistentes a florfenicol, un plásmido que lleva el gen *floR* que codifica para exportadores de cloramfenicol/florfenicol. El gen *floR*, está localizado en un pequeño transposón no conjugado y ha sido identificado en varias bacterias gram-negativas, por ejemplo *Salmonella enterica* serovar, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Photobacterium damsela* y *Vibrio cholerae*. Los genes que confieren resistencia a

florfenicol, *cfp* y *fexA*, han sido encontrados exclusivamente en *Staphylococcus* (Schwarz y Kehrenberg, 2006).

3.4.6 Características Farmacocinéticas (USP, 2007).

El Florfenicol es un agente nuevo en acuicultura si se compara con la oxitetraciclina, la cual ha sido utilizada durante décadas. Recién a mediados de la década del 90, comenzaron los estudios de farmacocinética del florfenicol en peces como salmón atlántico, bacalao, channel catfish, trucha arcoiris, carpa común y el gourami de tres manchas (Miller, 2007).

Biodisponibilidad. En salmón atlántico, tras una administración oral de una dosis de 10 mg/kg, se absorbe el 96,5 % a una temperatura del agua de $10,8 \pm 1,5$ °C (Miller, 2007; USP, 2007). Varios estudios han demostrado que después de una administración oral el florfenicol se absorbe rápidamente, un 99% a las 6 horas y un 91% a las 7 horas (Miller, 2007).

Distribución. En el salmón atlántico después de una dosis de 10 mg/Kg se distribuye a todos los órganos y tejidos, cuando la temperatura del agua está entre los 8,5 a 11,5 °C. La concentración en músculo y sangre del florfenicol es similar a la concentración alcanzada en suero, mientras que en el tejido graso y en el sistema nervioso central se alcanzan concentraciones más bajas. Sólo el 25 % de la concentración sérica y metabolitos del florfenicol son encontrados en el cerebro (Miller, 2007; USP, 2007). El volumen de distribución después de una administración intravenosa, para salmón atlántico a una temperatura de $10,8 \pm 1,5$ °C fue de 1,12 L/Kg (USP, 2007).

Peak de concentración sérica. En salmón atlántico, tras una administración oral de una dosis de 10 mg/Kg, el peak de concentración sérica a las 10,3 horas es de 4 µg/ mL, cuando la temperatura del agua es de $10,8 \pm 1,5$ °C (USP, 2007).

Duración de acción. En salmón atlántico, las concentraciones plasmáticas, reportadas para *Aeromona salmonicida*, *Vibrio anguillarum* y *Vibrio salmonicida*, se mantienen sobre la concentración inhibitoria mínima de 0,8 µg/mL por un tiempo de 36 a 40 horas después de una dosis oral única de 10 mg/Kg de florfenicol, cuando la temperatura del agua es de $10,8 \pm 1,5$ °C (USP, 2007).

Metabolismo. En salmón atlántico, el florfenicol es rápidamente metabolizado cuando la temperatura del agua está entre 8,5 a 11,5 °C (USP, 2007).

Estudios han identificado el florfenicolamina como el principal metabolito en el tejido muscular, el cual carece de actividad antibacteriana, pero sirve como un marcador de residuos (Miller, 2007).

Eliminación. En general la eliminación del florfenicol es bastante rápida comparada con la mayor parte de los otros antibióticos usados en acuicultura (Miller, 2007). En salmón del Atlántico, la vida media de eliminación del florfenicol es de 12,2 horas, cuando la temperatura del agua es de $10,8 \pm 1,5$ °C (USP, 2007). Tras una administración intravenosa en salmón atlántico, la tasa de eliminación es de 1,4 mL/min/Kg, cuando la temperatura del agua es de $10,8 \pm 1,5$ °C (USP, 2007).

Biodegradación: En la capa más profunda del sedimento marino se encontró que el florfenicol tiene una vida media de 4,5 días aproximadamente (Burka *et al.*, 1997).

3.4.7 Información de Dosificación Veterinaria.

Dosis. En salmónidos, para el tratamiento de furunculosis la dosis oral es de 10mg/Kg de peso corporal al día, administrada en una sola dosis (Miller, 2007; USP, 2007).

Tiempo de resguardo. 15 días a 10 °C (Miller, 2007; USP, 2007).

3.5 Antecedentes que Fundamentan la Hipótesis.

En Chile no hay datos oficiales acerca del consumo de antibacterianos existente a escala nacional, ni tampoco se cuenta con la información respecto del destino que toma cada una de estas sustancias, una vez que han ingresado al país.

Hay que destacar que el uso de tetraciclinas y de florfenicol 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 tetraciclinas y de fenicoles en 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 tetraciclinas y de fenicoles en el país, servirá como un antecedente más 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.

Es necesario tener presente que las moléculas de esta dos familias, usadas en medicina humana como medicina veterinaria, están relacionadas estructuralmente, tal es el caso de la oxitetraciclina con la tetraciclina, doxiciclina y la minociclina, análogos estructurales, el primero empleado en medicina veterinaria y las otras tetraciclinas usadas en medicina humana. Lo mismo

ocurre con florfenicol y el cloramfenicol, los cuales también son análogos estructurales, el primero empleado para uso en medicina veterinaria y el segundo empleado en 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. Esto da cuenta de la persistencia de estos fármacos en el ambiente acuático, lo que se traduce en un aumento de la exposición de las bacterias a estos antibióticos, 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. Cabe destacar también, que las tetraciclinas tales como oxitetraciclina y clortetraciclina, junto al florfenicol son empleados además, en áreas como la producción avícola, de cerdos y ganado bovino, ovino, 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.

Los antecedentes que hasta ahora han sido expuestos, determinan la necesidad de realizar estudios que permitan conocer la cantidad de tetraciclinas y de fenicoles a nivel nacional, esto es las cantidades importadas para medicina humana y para medicina veterinaria. Además se debe determinar 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.

Respondiendo a esta necesidad, el presente trabajo tiene como hipótesis: ***“el uso de tetraciclinas y de fenicoles en el país, es excesivo, inadecuado y poco prudente, siendo la cantidad que se destina para medicina veterinaria muy superior a lo destinado para medicina humana.”***

4. OBJETIVOS.

4.1 Objetivo General.

El objetivo general es la caracterización, mediante un estudio retrospectivo cualitativo y cuantitativo, del arsenal farmacológico de las tetraciclinas y fenicoles importadas y autorizadas para uso y disposición al país durante los años 2000 al 2007.

4.2 Objetivos Específicos.

- Identificar las tetraciclinas y los fenicoles que se importan al país para medicina humana y medicina veterinaria.
- Determinar la cantidad aproximada de tetraciclinas y de fenicoles que ingresaron al país, en términos de toneladas anuales a partir del año 2000 hasta el 2007.
- Determinar la cantidad aproximada de tetraciclinas y de fenicoles, que se autorizaron para uso y disposición en el país, en términos de toneladas anuales a partir del año 2000 hasta el 2007.
- Determinar el porcentaje de ingreso al país, que corresponde a medicina humana y medicina veterinaria e identificar el principio activo que más se importó para cada sector.
- Determinar la tendencia de las importaciones al país de tetraciclinas y fenicoles a través de los años, para uso en medicina humana y veterinaria.
- Validación de la base de datos Macroscopic® como fuente de información confiable para la obtención de la cantidad de un determinado principio activo importado a granel.

5. MATERIAL Y MÉTODO.

Se realizó un estudio retrospectivo cualitativo y cuantitativo de los antimicrobianos que pertenecen a la familia de las Tetraciclinas y los Fenicoles que fueron importados y autorizados para uso y disposición en el país para Medicina Humana y Medicina Veterinaria, entre los años 2000 y 2007.

5.1 Fuentes de Información

5.1.1 Obtención de los Nombres de los Principios Activos y Nombres Comerciales.

El procedimiento utilizado para obtener los nombres de las moléculas de las tetraciclinas y fenicoles que se utilizan en Chile fue la revisión de la base de datos GICONA del Instituto de Salud Pública (ISP) y de la página Web del Servicio Agrícola y Ganadero (SAG). Como resultado de la revisión se obtienen los nombres de los distintos principios activos y los nombres comerciales de estos antibacterianos empleados tanto en medicina humana como en medicina veterinaria.

En el ISP, a través de la revisión de la base de datos de Gestión de Información de Control Nacional (GICONA), se obtuvieron todas las tetraciclinas y fenicoles registrados en Chile para uso en medicina humana como principio activo y el nombre comercial registrado como producto terminado con los cuales pueden aparecer en la solicitud la solicitud de autorización de uso y disposición.

Se visitó la página Web del SAG, desde donde se puede acceder al sistema en línea de búsqueda de medicamentos veterinarios autorizados por dicha entidad estatal. Los medicamentos que conforman la base de datos son los únicos registrados para su comercialización y uso en el país. Por lo tanto de esta fuente se obtuvieron todas las tetraciclinas y fenicoles existentes en

Chile de uso en medicina veterinaria como principio activo y el nombre comercial como producto terminado con los cuales pueden aparecer en la solicitud de autorización de disposición y uso.

5.1.2 Autorizaciones de Uso y Disposición.

Una vez que un principio activo o producto farmacéutico terminado es importado al país, deben ser autorizados por las entidades correspondientes para su uso y disposición. En Chile la ley 18.164, establece normas de carácter aduanero y en sus artículos 2, 3, 4 y 5, concede funciones y responsabilidades al Instituto de Salud Pública (ISP) y al Servicio Agrícola y Ganadero (SAG), según corresponda a un producto de uso humano o veterinario, respectivamente. Siendo ellos a quienes corresponde autorizar el uso o la disposición de un producto farmacéutico que ingresa al país. Los importadores gestionan la internación, destinación, uso y disposición, debiendo seguir las normativas correspondientes según sea el caso, para la posterior manufacturación y venta de sus productos. Los citados organismos del Estado, ejercen la tarea de fiscalización, protegiendo y garantizando a la población del país que los productos sean seguros, eficaces y tengan el adecuado respaldo científico, tales condiciones se exigen primero para su registro y posteriormente para cada vez el fabricante importe y haga uso y disposición de los productos que ha importado. Por lo tanto, para obtener las cantidades autorizadas para uso y disposición de los antimicrobianos en estudio se revisó la documentación en los organismos del estado correspondientes, ISP y SAG.

5.1.2.1 Instituto de Salud Pública (ISP).

La autorización de uso y disposición es una resolución emitida por el ISP, que tiene como objetivo permitir que las mercancías importadas al país, sea en el estado de materias primas, productos a granel o terminados, puedan ser usadas en el territorio nacional o distribuidas a la población. Este trámite puede ser realizado en forma presencial o vía electrónica, y se realiza en la Unidad de Certificación, Internación y Renovación (UCIREN) del Departamento de Control Nacional del ISP.

En la citada unidad, se revisaron en total ciento cincuenta mil resoluciones en formato manual de autorizaciones de uso y disposición (Anexos Ia y Ib) de productos farmacéuticos y cosméticos, los que fueron autorizados por el ISP, durante el periodo de enero de 2000 a diciembre de 2007. Estos registros se encuentran foliados y empastados en forma correlativa. Se revisaron también todas aquellas solicitudes de autorización de uso y disposición que ingresaron por vía electrónica a partir del año 2004 a diciembre de 2007. Un producto farmacéutico o cosmético puede ser importado al país como materia prima para la elaboración de productos o estudios clínicos, como producto a granel, producto terminado, y finalmente como producto nuevo para ser registrado por un laboratorio farmacéutico o cosmético. Para la obtención de datos, se revisaron los ítems que autorizaban el uso y disposición de materias primas y/o a granel y producto terminado, ya que en ambos se consignaba prácticamente el total de las autorizaciones de uso y disposición del ISP, registrando los siguientes datos: principio activo, cantidad, fecha y laboratorio. Como resultado de esta búsqueda, se encontró un representante del grupo de los fenicoles, el cloramfenicol y cuatro tetraciclinas: doxiciclina, minociclina, tetraciclina y limeciclina. Se deja fuera del estudio la limeciclina por ser una tetraciclina recientemente incorporada al arsenal farmacéutico.

5.1.2.2 Servicio Agrícola y Ganadero (SAG).

En la Oficina Metropolitana del SAG, se revisaron los registros de las copias de las autorizaciones de uso y disposición (Anexos II; III a; III b) de productos farmacéuticos usados en medicina veterinaria encontrados a partir del año 2000 al 2007. Un producto farmacéutico veterinario puede ser importado al país como materia prima para estudios clínicos o desarrollo de producto, como producto a granel, producto terminado, y finalmente, como producto nuevo para ser registrado por un laboratorio farmacéutico. Para la obtención de los datos se revisaron las resoluciones que autorizaban el uso de materia prima y/o a granel, y producto terminado ya que ambos consigan prácticamente el total de las autorizaciones de uso disposición por el SAG. De estas autorizaciones se recolectaron los siguientes datos: principio activo, cantidad, fecha y laboratorio importador. Esta fuente permitió la obtención de las tetraciclinas y fenicoles autorizados para uso veterinario. Como resultado de la búsqueda se encontraron tres tetraciclinas oxitetraciclina, clortetraciclina, doxiciclina y dos fenicoles florfenicol y cloramfenicol.

5.1.3 Importaciones

En Chile a la fecha no existe síntesis de principios activos a gran escala y por lo tanto, para fabricar y vender los medicamentos que son demandados por la población, los laboratorios farmacéuticos deben importar al territorio nacional las moléculas requeridas para tal efecto ya sea a granel o como producto terminado. Así para obtener la cantidad de un principio activo determinado que ingresa al país, se ha de revisar las importaciones del principio activo del que se desea obtener la información.

Para la recolección de las cantidades importadas en kilos netos de Tetraciclinas y Fenicoles en medicina humana y veterinaria se utilizó la base de datos Macroscope®.

Macroscope Chile es una empresa que por más de 12 años ha trabajado en asesoría de mercado, reuniendo la información de la totalidad de las importaciones y exportaciones del Servicio Nacional de Aduanas. El período revisado en esta fuente de información, fue desde enero de 2000 hasta diciembre de 2007. De esta fuente, se obtiene la totalidad de los registros de las importaciones de tetraciclinas y fenicoles destinados para uso humano y veterinario.

Macroscope® Chile cuenta con una base de datos que permite la búsqueda de diferentes productos farmacéuticos ya sea por principio activo, nombre comercial (marca), código arancelario o laboratorio importador (Anexo IV), lo que genera una hoja Excel (Programa de Microsoft Office) que contiene 32 columnas donde el registro de la importación de un principio activo o un producto farmacéutico determinado puede estar indistintamente bajo cualquiera de las siguientes cuatro columnas: producto, descripción, variedad y marca. Para asegurar que se obtuvo toda la información se realiza también una búsqueda por laboratorio importador de cada principio activo o producto. Esto permite cruzar la información y verificar que se tiene completa. Para cada caso positivo de la búsqueda, esto es cuando se encontraba una tetraciclina o un fenicol, se copiaba toda la fila con sus 32 columnas en una nueva hoja Excel. En esta nueva hoja se procedió a eliminar toda información de las columnas que no eran de nuestro interés y se dejó solo aquella que era de interés para los objetivos del estudio, así se conservaron las columnas que contenían la fecha, código arancelario, producto, descripción, variedad, marca, laboratorio importador y kilos netos. La información obtenida, fue ordenada por principio activo y kilos netos totales importados por año. Como resultado de la búsqueda se obtuvieron las tetraciclinas doxiciclina, tetraciclina, minociclina, clortetraciclina, oxitetraciclina y los fenicoles cloramfenicol y florfenicol.

5.2 Procesamiento de Datos.

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, 2006). Por lo tanto, se seleccionaron los kilos netos informados de los principios activos en estudio en las tres fuentes de información consultadas.

Para el caso de los productos importados o autorizados como materia prima y/o a granel, definida como toda sustancia, activa o inactiva, que interviene directamente en la fabricación de un producto, ya sea que quede inalterada, modificada o eliminada en el curso del proceso de producción, se consideró que la cantidad de principio activo es igual a la cantidad informada en kilos netos por cada fuente.

Cabe señalar que en el caso particular de la fuente Macroscope® se consideraron sólo los productos importados como materia prima y/o a granel. Se excluyen del estudio todos los productos importados terminados, es decir, medicamentos que ya han pasado por todas las fases de producción listos para ser distribuidos al comercio, ya sean inyectables, en comprimidos, en cápsulas y en cremas, debido a que la información entregada por esta fuente es incompleta en su descripción, no pudiendo realizar el cálculo de la cantidad de principio activo contenido en estos productos.

Una vez separada la información por principio activo, kilos netos totales y año, se realizan los cálculos correspondientes para obtener la cantidad de principio activo en los productos terminados, ya sea importados o autorizados, en todos aquellos casos en que los datos descritos por cada fuente de información así lo permitía.

Los archivos de las autorizaciones de uso y disposición del ISP del año 2001 no se encontraron en su totalidad, pudiendo ser la causa un problema en su almacenamiento. De este

año se obtuvo aproximadamente el 50% de los registros. Para obtener el año completo se procedió a graficar los datos de los otros años en una tabla en el programa Excel, a partir de esta tabla se diseña un gráfico de dispersión al cual se le agrega la línea de tendencia y a través de una interpolación de punto en la línea de tendencia se obtiene la estimación más cercana del total de autorizaciones de uso y disposición en el año 2001. Este procedimiento se realizó para cada principio activo usado en medicina humana, en ese año en particular.

Con los datos obtenidos de importaciones de tetraciclinas y fenicoles en Chile, para los años 2000 al 2007, 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 2000–2001, 2001–2002, 2002–2003, 2003–2004, 2004–2005, 2005–2006, 2006–2007 los resultados se promediaron y se obtuvo la tendencia de variación promedio de las importaciones de cada una de las tetraciclinas y fenicoles.

5.3 Presentación de Resultados.

Con el objetivo de comparar las cantidades de tetraciclinas y fenicoles, 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.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

La producción acuícola en nuestro país ha crecido enormemente en el transcurso de los años y junto a ello ha aumentado el 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 inadecuadamente controlado. 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 finalmente en el ambiente acuático. Las floras microbianas están expuestas a concentraciones crecientes de antibacterianos, siendo las consecuencias de dicha exposición escasamente estudiadas (Oróstegui, 1999; Cabello, 2006; WHO, 2006; Fortt *et al*, 2007; Sapkota *et al*, 2008).

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, 2000 a; WHO, 2000 b; WHO, 2001). Sin embargo, las consecuencias del impacto del uso de los antibacterianos en la acuicultura y sus repercusiones para la salud humana y animal, hasta ahora son escasamente investigada y producto de ello son casi desconocidas en nuestro país. Recién en el 2006 la WHO en conjunto con la FAO y OIE, elaboró un documento donde se evaluaron modelos de uso de antibióticos en el sector acuícola, el impacto en Salud Pública de este uso, y se desarrollaron estrategias para minimizar el riesgo (WHO, 2006).

En Chile y en otras partes del mundo, aparentemente no existe 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 selectiva, el aumento de la resistencia de cepas bacterianas mutantes resistentes donde quiera que ellas sean usadas (Smith *et al* citado por WHO, 2000 b).

A continuación, se presentan los datos obtenidos de las importaciones a granel y autorizaciones de uso y disposición de las tetraciclinas y los fenicoles en el período que va comprendido entre los años 2000 y 2007. Como se ha planteado anteriormente, tales datos fueron obtenidos desde tres fuentes: Macroscope®, Instituto de Salud Pública de Chile y Servicio Agrícola y Ganadero.

6.1 Datos obtenidos de la base de datos Macroscope®.

6.1.1 Tetraciclinas y fenicoles importados al país para uso en medicina humana, según base de datos Macroscope®, durante el período 2000-2007.

Los datos obtenidos de las importaciones de las distintas tetraciclinas y fenicoles para ser empleadas en medicina humana se presentan en las tablas N° 1 y N° 2, respectivamente, donde se puede observar los distintos principios activos y las cantidades totales de cada uno de ellos importados al país.

La tabla N° 1 muestra que se importaron para medicina humana los principios activos, tetraciclina, doxiciclina y minociclina, los que en su conjunto, durante el período en estudio, sumaron un total de 20,1 toneladas importadas al país. De este total, 16,4 toneladas correspondieron a tetraciclina, 2,8 toneladas a doxiciclina y 0,9 toneladas a minociclina. Se observa en esta tabla, que el mayor volumen de importación para medicina humana lo alcanzó la tetraciclina. Su comportamiento durante el período en estudio fue el siguiente: se importaron 2,2 toneladas el año 2000, 1,6 toneladas el año 2001, para aumentar el año 2002 a 2,7 toneladas.

Siendo el 2003 el año de menor volumen de importación en el período en estudio, con un valor de 0,6 toneladas. En el año 2004 se importaron 2,2 toneladas y en el 2005 alcanzó el mayor volumen de importación con una cifra de 4,1 toneladas. El año 2006, las importaciones bajaron nuevamente a 0,8 toneladas y finalmente el año 2007, las importaciones llegaron a una cifra de 2,2 toneladas (gráfico N° 1).

La doxiciclina ocupa el segundo lugar en volumen de importación en medicina humana, estando muy por debajo de las importaciones de tetraciclina. Le sigue finalmente la minociclina que no supera las 0,3 toneladas importadas por año (ver gráfico N° 1).

Según la tabla N° 2, se importó para medicina el único principio activo de la familia de los fenicoles con registro en Chile para medicina, el cloramfenicol, cuyo volumen de importación total, durante el período 2000-2007, fue de 20,5 toneladas para medicina humana. El año 2000 se importó una cantidad de 3,9 toneladas, aumentando a 4,7 el año 2001, el año siguiente las importaciones bajan a 3,8 toneladas, disminuyendo significativamente a 1 tonelada importada el año 2003. El año 2004 se importan 2,2 toneladas y el año 2005 importaron 1,4 toneladas, que se mantiene en 1,5 toneladas importadas al país el año 2006, subiendo levemente a 2 toneladas el año 2007. Del gráfico N° 2 se puede observar que entre los años 2000-2003 las importaciones de cloramfenicol disminuyen significativamente, sin embargo, entre el período 2004-2007, las importaciones aumentaron levemente sin lograr superar las 4 toneladas.

6.1.2 Tetraciclinas y fenicoles importados al país para uso en medicina veterinaria, según base de datos Macroscopie®, durante el período 2000-2007.

Los datos obtenidos de las importaciones de las distintas tetraciclinas y fenicoles empleados en medicina veterinaria se presentan en las tablas N° 1 y N° 2, respectivamente. En

ambas se puede observar los distintos principios activos y las cantidades totales de cada uno de ellos importados al país por año.

La tabla N° 1, presenta las tres tetraciclinas importadas para medicina veterinaria, oxitetraciclina, clortetraciclina y doxiciclina, las que en conjunto alcanzaron un volumen total de importación de 2.131 toneladas, durante el período en estudio. De este total, 1.751 toneladas correspondieron a oxitetraciclina, 379,5 toneladas a clortetraciclina y 0,1 tonelada a doxiciclina.

La oxitetraciclina, de uso exclusivo en medicina veterinaria, es la que tiene el mayor volumen de importación de todas las tetraciclinas importadas al país, tanto para medicina humana, como para medicina veterinaria, la cual tuvo un aumento sostenido durante el período 2000-2007. En el año 2000, se importó la cantidad de 162,6 toneladas y en el 2001 la cantidad de 182 toneladas. El año 2002 tuvo el volumen más bajo de importación con 153,6 toneladas. Posteriormente el año 2003, las importaciones nuevamente aumentaron a 211 toneladas. Al año siguiente tuvo una nueva disminución, alcanzando las 180,7 toneladas. El año 2005 y 2006, se importaron las cantidades de 195 y 304,4 toneladas, respectivamente. Finalmente el año 2007, la oxitetraciclina alcanza el mayor volumen de importación con 362,1 toneladas (ver gráfico N° 3).

Las importaciones de clortetraciclina, fueron significativamente más bajas que la cantidad importada de oxitetraciclina durante el período en estudio. Sin embargo, es la segunda tetraciclina con mayor volumen de importación de todas las tetraciclinas importadas al país, tanto para medicina humana, como para medicina veterinaria. La Clortetraciclina, también de uso exclusivo en medicina veterinaria, tuvo un volumen creciente de importación durante el período comprendido entre el año 2000 y 2007. En el año 2000 se importó la cantidad de 1,8 toneladas, en el 2001 la cantidad de 8,5 toneladas y en el año 2002 las importaciones fueron de 12,8 toneladas. Al año siguiente, la cantidad se duplica a 25,1 toneladas importadas y el año 2004

aumenta nuevamente a casi el doble de lo importado respecto al año anterior, alcanzando la cantidad de 48,5 toneladas. En el año 2005 y 2006 aumentaron significativamente a 77,6 y 96,7 toneladas, respectivamente. Finalmente el año 2007, la clortetraciclina alcanza el mayor volumen de importación con 108,5 toneladas importadas al país (ver gráfico N° 3).

En la tabla N° 2 se presentan también los resultados de los dos fenicoles importados para medicina veterinaria, el cloramfenicol y el florfenicol, sumando un total de 477,5 toneladas importadas al país. De este total, 477 toneladas correspondieron a florfenicol y 0,5 toneladas correspondieron al cloramfenicol. En esta tabla, se muestra claramente que el florfenicol alcanzó el mayor volumen de importación para medicina veterinaria, superando significativamente las importaciones de cloramfenicol. Las importaciones de éste, durante el período en estudio, se mantuvieron constantes entre 0,1 y 0,2 toneladas. El florfenicol tuvo un volumen creciente de importación, de acuerdo al siguiente comportamiento, entre los años 2000, 2001, 2002 y 2003 se importaron al país 0,4 toneladas, 0,7 toneladas, 0,5 toneladas y 1,6 toneladas, respectivamente. A partir del 2004, las importaciones de florfenicol aumentaron significativamente a 24,1 toneladas, siguiendo la tendencia al aumento el año 2005 con 37,7 toneladas importadas al país. Al año siguiente las importaciones de florfenicol aumentan espectacularmente a 179,5 toneladas, llegando a un máximo de 232,5 toneladas importadas al país el año 2007 (ver gráfico N° 4).

6.1.3 Datos totales de tetraciclinas y fenicoles importados al país, según base de datos Macroscopic®, durante el período 2000-2007.

Los datos obtenidos de las importaciones de las distintas tetraciclinas y fenicoles en el período 2000-2007, se presentan en la tabla N° 1 y N° 2. En ambas se puede observar los distintos

principios activos y las cantidades totales importadas de cada uno de ellas, y su porcentaje con respecto al total por año, para medicina humana y veterinaria.

La tabla N° 1 muestra las cinco tetraciclinas importadas a Chile, oxitetraciclina, clortetraciclina, tetraciclina, doxiciclina y minociclina. En conjunto, alcanzaron un volumen de importación de 2.151 toneladas, durante el período 2000-2007. Se observa en esta tabla, que las importaciones totales de tetraciclinas en Chile aumentaron notablemente en el período comprendido entre el año 2000 y el 2007. En el año 2000 se importó un total de 166,8 toneladas alcanzando las 473,4 toneladas de tetraciclinas importadas al país en el año 2007. La tetraciclina que alcanzó el mayor volumen de importación durante el período en estudio, fue la oxitetraciclina, con la cantidad de 1.751 toneladas, que corresponde al 81% del total de las importaciones de tetraciclinas al país. Esta tetraciclina, de uso exclusivo en medicina veterinaria, tuvo un volumen creciente de importación, durante el período 2000-2007, desde las 162,6 toneladas en el año 2000 a un máximo de 362,1 toneladas en el año 2007. La tetraciclina que ocupó el segundo lugar en volumen de importación fue la clortetraciclina, también de uso exclusivo en medicina veterinaria, alcanzando un total de 379,5 toneladas, que corresponde al 18% del total de importaciones de tetraciclinas al país. Este fármaco tuvo un volumen creciente de importación durante el período en estudio, que va desde 1,8 toneladas en el año 2000 a 108,5 toneladas importadas al país en el año 2007 (ver gráfico N° 3).

Las importaciones de oxitetraciclina y clortetraciclina, ambos antibióticos de uso exclusivo en medicina veterinaria, superaron ampliamente a la tetraciclina, doxiciclina y minociclina, importadas para ser usadas en medicina humana, las que en su conjunto sumaron sólo 20,1 toneladas, durante todo el período 2000-2007. Es decir, las tetraciclinas importadas para medicina humana corresponden sólo al 1% del total de tetraciclinas importadas al país.

Se puede observar en la tabla N° 1, que la doxiciclina fue importada para medicina humana y veterinaria. Sin embargo, en este último sector, el volumen total de importación es muy bajo (0,1 toneladas), debido a que sólo se utiliza en clínica de animales menores, y su volumen de importación es muy bajo, comparado con lo que se importa para medicina humana (2,8 toneladas).

La tabla N° 2 muestra los dos fenicoles importados al país, cloramfenicol y florfenicol, los que en su conjunto, alcanzaron un volumen de importación de 498 toneladas, durante el período 2000-2007. El fenicol que alcanzó el mayor volumen de importación durante el período en estudio fue el florfenicol, fármaco de uso exclusivo en medicina veterinaria, alcanzando un total de 477 toneladas, lo que equivale al 96% del total importaciones de fenicoles al país. Las importaciones de florfenicol, de uso exclusivo en medicina veterinaria, superaron ampliamente a las importaciones de cloramfenicol usado en medicina humana.

Cabe señalar que el cloramfenicol también es usado en medicina veterinaria, pero en cantidades muy inferiores con respecto a la usada en medicina humana (20,5 toneladas). El total de importaciones de este principio activo, durante el período en estudio, destinado a medicina veterinaria, no superó las 0,5 toneladas. En 1996, el SAG prohibió el uso de cloramfenicol y cualquiera de sus sales en animales cuyos productos y subproductos, con o sin industrialización, fueran destinados a la alimentación humana. Está aprobado sólo para uso tópico, en solución spray, destinado a gatos y perros, por lo tanto estas bajas importaciones reflejan tal consumo.

Los resultados presentados anteriormente, ponen de manifiesto de una manera clara y contundente que en nuestro país, las cantidades de tetraciclinas y fenicoles importados para ser utilizados en medicina veterinaria, superaron significativamente a las cantidades importadas para ser empleadas en medicina humana, durante el período 2000-2007.

6.2 Datos obtenidos en el Instituto de Salud Pública y en el Servicio Agrícola y Ganadero.

6.2.1 Tetraciclinas y fenicoles autorizados para uso y disposición en medicina humana, por el Instituto de Salud Pública (ISP), en el período 2000-2007.

Los datos obtenidos de las distintas tetraciclinas y fenicoles autorizadas por el ISP para uso y disposición en medicina humana, durante el período 2000-2007, se presentan en la tabla N° 3. En ella se puede observar los distintos principios activos y las cantidades totales autorizadas para cada uno de ellos. Se autorizaron para uso y disposición en medicina humana las tetraciclinas, doxiciclina, tetraciclina y la minociclina. Durante el período en estudio, se autorizó un total de 20,9 toneladas de tetraciclinas. De este total, 17,1 toneladas correspondieron a tetraciclina, 2,7 toneladas a doxiciclina y 1,1 toneladas a minociclina. Se observa en esta tabla, que la tetraciclina fue el principio activo que en mayor cantidad fue autorizado para uso y disposición por el ISP, durante el período en estudio. Las cantidades importadas por año fueron las siguientes: 1,2 toneladas en el año 2000, 1,8 toneladas en el año 2001, 2,7 toneladas el año 2002, 0,9 toneladas el año 2003 (la menor cantidad autorizada), 3,2 toneladas el año 2004, 4,1 toneladas el año 2005 (la mayor cantidad autorizada), 1,3 toneladas el año 2006 y 1,9 toneladas el año 2007 (ver gráfico N° 5). La doxiciclina resultó ser la segunda tetraciclina en volumen de autorización en medicina humana, durante el período 2000-2007, con cantidades que fluctuaron entre 0,2 toneladas para el año 2000; 0,3 toneladas para el año 2001 y 2002; 0,2 toneladas el año 2003; 0,5 toneladas el año 2004; 0,4 tonelada el año 2005; 0,3 toneladas el año 2006 y 0,5 toneladas para el año 2007 (ver gráfico N° 5). Le sigue la minociclina, sin una gran variación en las cantidades autorizadas entre los años 2000 al 2007, con los siguientes resultados: el año 2000 no se encontraron registros de autorizaciones, el 2001 se autorizaron 0,1 toneladas, que se

mantuvieron para el año 2002 y 2003, aumentando a 0,2 toneladas el año 2004, manteniendo este valor los años 2005, 2006 y 2007 (ver gráfico N° 5).

La tabla N° 3 muestra el único fenicol autorizado para medicina humana por el ISP, el cloramfenicol que alcanzó un total de 24,1 toneladas autorizadas para uso y disposición. Las cantidades autorizadas de este principio activo tuvieron una tendencia a la disminución durante el período en estudio, como se aprecia en el gráfico N° 6 y los resultados fueron los siguientes: 4,5 toneladas el año 2000; 4,2 toneladas el año 2001; 5,3 toneladas el año 2002 (la mayor cantidad autorizada); 1,7 toneladas el año 2003; 2,6 toneladas para el año 2004; 2,4 toneladas el año 2005; 1,2 toneladas para el año 2006 (mínima cantidad autorizada); llegando finalmente a 2,2 toneladas el año 2007.

6.2.2 Tetraciclinas y fenicoles autorizados para uso y disposición en medicina veterinaria por el Servicio Agrícola y Ganadero (SAG), durante el período 2000-2007.

Los datos obtenidos de las distintas tetraciclinas y fenicoles autorizados por el SAG para uso y disposición en medicina veterinaria durante el periodo 2000-2007, se presentan en la tabla N° 4. En ella se puede observar los distintos principios activos y las cantidades totales autorizadas para cada uno de ellos. Se autorizó para uso y disposición las tetraciclinas, oxitetraciclina, clortetraciclina y doxiciclina, las que en su conjunto alcanzaron una cifra total de 152,8 toneladas autorizadas para uso y disposición durante el período 2000-2007. De este total, 108,7 toneladas correspondieron a oxitetraciclina, 44 toneladas a clortetraciclina, y 0,1 toneladas a doxiciclina. La oxitetraciclina es la que tiene el mayor volumen de autorizaciones, cuyos valores fueron los siguientes: 0,6 toneladas el año 2000, durante el 2001 se autorizaron un total de 6,3 toneladas, el 2002 se autorizaron un total de 1,3 toneladas, aumentando a 4,9 toneladas el año 2003. El año

2004 aumentaron nuevamente a 23,1 toneladas para disminuir a 9,9 toneladas el año 2005. Las autorizaciones vuelven a subir a 53,2 toneladas el año 2006, para disminuir nuevamente a 9,4 toneladas durante el año 2007 (ver gráfico N° 7). Para la clortetraciclina, sólo se encontraron registros en los años 2005, 2006 y 2007, cuyos valores fueron 23, 12 y 9 toneladas, respectivamente (ver gráfico N° 7).

La tabla N° 4 presenta los dos fenicoles autorizados para medicina veterinaria, el cloramfenicol y el florfenicol, alcanzando la cifra de 80,4 toneladas autorizadas para uso y disposición, durante el período 2000-2007. De este total 80 toneladas correspondieron a florfenicol y solo 0,4 toneladas al cloramfenicol. El florfenicol fue el principio activo que más se autorizó durante el período en estudio, y su comportamiento fue el siguiente: durante el año 2000 se autorizó la cantidad de 0,4 toneladas, las que ascendieron a 0,6 toneladas el año 2001, manteniéndose la misma cantidad de toneladas el año 2002. En el año 2003 disminuyen a un total de 0,3 toneladas, aumentando levemente a 2,4 toneladas el año 2004. Durante el 2005 la cantidad de florfenicol autorizado aumenta significativamente a 27,1 toneladas, y posteriormente a 48,4 toneladas durante el 2006. En el año 2007 la cantidad autorizada bajó notablemente a un total de 0,2 toneladas (ver gráfico N° 8). Del cloramfenicol sólo se encontraron registros de autorizaciones los años 2000, 2002, 2004 y el 2005, cuya cantidad autorizada en cada uno de esos años fue de 0,1 tonelada (ver gráfico N° 8).

6.3 Comparación de los datos obtenidos de las tetraciclinas y fenicoles importados para medicina humana, según base de datos Macroscope®, con los datos de tetraciclinas y fenicoles autorizados para uso y disposición por el Instituto de Salud Pública de Chile, durante el período 2000-2007.

En el gráfico N° 9 se representa la comparación entre las toneladas de tetraciclinas importadas y las autorizadas para uso y disposición en medicina humana, obtenidas del sistema Macroscope y en el Instituto de Salud Pública, respectivamente. Al comparar las cantidades de tetraciclinas para medicina humana, obtenidas en ambas fuentes, se observa que hay una correlación entre las cantidades que se importaron al país y las cantidades de tetraciclinas que se autorizaron para uso y disposición por el ISP. Las cantidades obtenidas en el sistema Macroscope y en el ISP tuvieron pequeñas diferencias entre lo importado y lo autorizado entre los años 2000 y 2007. En el período en estudio se importó un total de 20,1 toneladas de tetraciclina y se autorizó para uso en medicina humana un total de 20,9 toneladas, vale decir que se autorizó el 100% de lo que se importó, durante los años 2000-2007. Al realizar un análisis por año de los resultados obtenidos de las importaciones v/s las autorizaciones, estos muestran que en el año 2000 se importó un total de 2,4 toneladas y se autorizó un total de 1,4 toneladas de tetraciclinas para uso en medicina humana. La diferencia muestra que lo importado superó en 1 toneladas a la cifra que se autorizó. El año 2001 se importó un total de 1,9 toneladas y se autorizó un total de 2,2 toneladas, cuya diferencia muestra que lo autorizado fue mayor a lo importado. El año 2002 se importó la cantidad total de 3,0 toneladas y se autorizó un total de 3,1 toneladas, observándose el mismo comportamiento del año 2001, donde lo autorizado fue mayor a lo importado, alcanzando una diferencia de 0,1 tonelada. El año 2003 se importó un total de 0,9 toneladas y se autorizó un total de 1,2 toneladas de tetraciclinas, nuevamente lo autorizado supera lo importado, cuya

diferencia fue de 0,3 toneladas. El año 2004 se importó la cantidad 3 toneladas y se autorizó 3,9 toneladas de tetraciclina, superando en 0,9 toneladas lo que se autorizó a lo que se importó. En el año 2005, se importó a cantidad de 4,5 toneladas y se autorizó 4,7 toneladas de tetraciclina, siendo lo autorizado mayor a lo importado, cuya diferencia fue de 0,2 toneladas. El año 2006 se importó al país un total de 1,6 toneladas y se autorizaron 1,8 toneladas de tetraciclinas, observándose el mismo comportamiento que los años anteriores, donde la cantidad autorizada es mayor a la importada, alcanzando una diferencia de 0,2 toneladas. El año 2007 se importó un total de 2,8 toneladas y se autorizó un total de 2,6 toneladas de tetraciclinas, esta vez la diferencia muestra que lo importado superó en 0,2 toneladas a la cantidad que se autorizó.

El gráfico N° 10, representa la comparación entre las toneladas de cloramfenicol importado y autorizado para uso y disposición en medicina humana, obtenidas con el sistema Macroscope y en el ISP, respectivamente. Al comparar las cantidades de cloramfenicol obtenidas de ambas fuentes, se observa que hay una correlación entre las cantidades que importaron al país y las cantidades que se autorizaron para uso y disposición por el ISP, teniendo pequeñas diferencias en algunos años. Durante el período en estudio se importó un total de 20,5 toneladas de cloramfenicol y se autorizó para uso en medicina humana un total de 24,1 toneladas, vale decir, se autorizó el 100% de lo que importó, durante los años 2000-2007. El análisis por año muestra que en el año 2000 un total de 3,9 toneladas se importaron y se autorizó un total de 4,5 toneladas de cloramfenicol para uso en medicina humana. La diferencia muestra que lo autorizado superó en 0,6 toneladas a la cifra que se importó. El año 2001 se importó un total de 4,7 toneladas y se autorizó un total de 4,2 toneladas de cloramfenicol para emplearse en medicina humana, esta vez la cantidad que se importó fue mayor que la cantidad que se autorizó, con una diferencia de 0,5 toneladas. El año 2002 se importó un total de 3,8 toneladas y se autorizó un total

de 5,3 toneladas, donde lo autorizado superó lo importado, alcanzando una diferencia de 1,5 toneladas. El año 2003 se importó al país la cantidad de 1 toneladas y se autorizó 1,7 toneladas de cloramfenicol, nuevamente lo autorizado superó en 0,7 toneladas a lo importado. En el año 2004 se importaron 2,2 toneladas y se autorizaron 2,6 toneladas, donde la cantidad autorizada fue mayor que la cantidad importada, alcanzando una diferencia de 0,4 toneladas. El año 2005 se importó un total de 1,4 toneladas y se autorizó un total de 2,4 toneladas de cloramfenicol para uso en medicina humana, donde nuevamente la cantidad autorizada superó en 1 toneladas a la cantidad importada. En el año 2006 se importó la cantidad total de 1,5 toneladas y se autorizó una cantidad total de 1,2 toneladas, la diferencia de 0,3 toneladas encontrada muestra que lo importado es mayor que la cantidad autorizada. Finalmente en el año 2007 se importó un total de 2 toneladas y se autorizó un total de 2,2 toneladas de cloramfenicol para emplearse en medicina humana, donde lo autorizado superó a lo importado, alcanzando la diferencia de 0,2 toneladas.

De los resultados anteriores, puede establecerse que las cantidades de tetraciclinas y las del cloramfenicol autorizadas por el ISP, son mayores a las cantidades importadas durante el período en estudio. Un antecedente que puede explicar tal resultado, es que no fue posible obtener la cantidad total de tetraciclinas y de cloramfenicol importados para medicina humana, por cuanto hay un porcentaje de la cantidad total obtenida en el sistema Macroscopic que corresponde a productos terminados. Los datos de los productos terminados del sistema Macroscopic son incompletos, por lo tanto no permite obtener las cantidades que se importaron como producto terminado. Para obtener la información de los principios activos contenidos en las importaciones de las formulaciones terminadas, se requiere contar con el apoyo de los laboratorios importadores, circunstancia que no fue posible lograr en cada uno de los casos. Otro antecedente que puede explicar las pequeñas diferencias encontradas entre lo importado y lo

autorizado, se puede deber al tiempo que transcurre entre la presentación de los antecedentes de lo importado y la obtención de la autorización de uso y disposición, lo cual puede ser más relevante en los meses finales del año, es decir, que lo que se importa en diciembre de un año se autorice en enero del año siguiente, generando las diferencias encontradas, sin atribuirle responsabilidad al ISP ni a los laboratorios importadores, pues tiene que ver con el trámite administrativo. Sin embargo, cabe destacar que los resultados presentados, son concordantes con los resultados expuestos en otros trabajos que utilizaron el mismo método de obtención de la información y que tienen muy poca diferencia entre las importaciones de un principio activo y las autorizaciones de uso y disposición en el ISP (Millanao, 2002; Barrientos, 2006; Vargas, 2009).

En consecuencia, los datos de las toneladas totales de tetraciclinas y fenicoles importados 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 2000-2007. Esta información indica que del total de las toneladas de tetraciclinas y fenicoles 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. También es justo señalar que las empresas importadoras están cumpliendo a cabalidad con las exigencias establecidas por la autoridad sanitaria en nuestro país.

6.4 Comparación de los datos de tetraciclinas y fenicoles importados para medicina veterinaria, según base de datos Macroscope®, con los datos de las tetraciclinas y fenicoles autorizados para uso y disposición por el Servicio Agrícola y Ganadero, durante el período 2000-2007.

En el gráfico N° 11, se presenta la comparación entre las toneladas de tetraciclinas importadas y las cantidades autorizadas para uso y disposición en Chile para medicina veterinaria, obtenidas de la base de datos Macroscope® y en el Servicio Agrícola y Ganadero (SAG), respectivamente. Al comparar las cantidades de tetraciclinas para uso veterinario obtenidas en ambas fuentes, se observa que en el período estudiado la tendencia de las importaciones va en aumento y que las autorizaciones para uso y disposición tiene la tendencia a disminuir. Se importó un total de 2.131 toneladas de tetraciclinas y sólo se autorizó para uso y disposición para medicina veterinaria un total de 152,8 toneladas, durante el período 2000-2007. Vale decir, sólo se autorizó el 7,2% de lo que se importó. El análisis por año muestra que el año 2000 se importó un total de 164,4 toneladas y se autorizó un total de 0,6 toneladas. El año 2001 se importó un total de 190,5 toneladas al país y sólo se autorizaron un total de 6,3 toneladas, el 2002 se importó un total de 166,5 toneladas y se autorizó un total de 1,4 toneladas. En el año 2003 se importó 236,1 toneladas y se autorizó un total de 4,9 toneladas en el país, durante el 2004 se importó un total de 229,2 toneladas de tetraciclinas y se autorizó la cantidad de 23,1 toneladas. El 2005 se importó 272,6 toneladas y se autorizó un total de 32,9 toneladas. El año 2006 se importó 401,1 toneladas de tetraciclinas y se autorizó sólo 65,2 toneladas, el 2007 se importaron 470,6 toneladas de tetraciclinas al país y se autorizaron sólo 18,4 toneladas. En todos los años del período en estudio las cantidades importadas de tetraciclinas para uso en medicina veterinaria, superaron ampliamente a las cantidades autorizadas por el SAG.

El gráfico N° 12 muestra la relación de las toneladas de fenicoles importados y autorizados para uso y disposición en Chile en medicina veterinaria, obtenidos de la base de datos Macroscopic® y en el Servicio Agrícola y Ganadero, respectivamente. Al comparar las cantidades de fenicoles para uso veterinario, obtenidos de ambas fuentes, se observa un aumento en las importaciones y una disminución notable en las autorizaciones de uso y disposición, durante el período en estudio. Se importó un total de 477,5 toneladas de fenicoles y sólo se autorizó para uso y disposición para medicina veterinaria 80,4 toneladas de fenicoles, durante el período 2000-2007. Vale decir, se autorizó sólo el 17% de la cantidad total de fenicoles importados al país. El análisis por año muestra que el 2000 se importó un total de 0,4 toneladas de fenicoles y se autorizó un total de 0,5 toneladas, donde lo autorizado es mayor en 0,1 toneladas a lo importado. El año 2001 se importó 0,7 toneladas y se autorizó 0,6 toneladas, en este caso lo importado supera en 0,1 toneladas a lo autorizado ese año. Durante el 2002 ingresan al país un total de 0,6 toneladas de fenicoles y se autorizó la cantidad de 0,7 toneladas, nuevamente lo autorizado supera en 0,1 toneladas a lo importado. Sin embargo, el 2003 el total de importaciones fueron de 1,6 toneladas y sólo se autorizaron para uso y disposición 0,3 toneladas de fenicoles. En el año 2004 se importó un total de 24,2 toneladas y se autorizó 2,5 toneladas de fenicoles, donde lo importado supera en gran cantidad a lo autorizado durante ese año. El 2005 ingresan un total de 37,8 toneladas y se autorizó la cantidad total de 27,2 toneladas, la diferencia muestra que lo importado es mayor en 10,6 toneladas a la cifra que se autorizó. El año 2006 se importó un total de 179,5 toneladas y se autorizó un total de 48,4 toneladas, observándose el mismo comportamiento que el año anterior, donde nuevamente lo importado supera ampliamente a lo autorizado, alcanzando una diferencia de 131,1 toneladas. Finalmente en el año 2007 se importó un total de 232,7 toneladas y se autorizó 0,2 toneladas de fenicoles para uso en medicina

veterinaria, donde la cantidad importada supera ampliamente a la cantidad autorizada durante ese año. Durante los años 2004, 2005, 2006 y 2007 aumentaron significativamente las importaciones de fenicoles, en cambio la cantidad de autorizaciones de uso y disposición de fenicoles para medicina veterinaria, disminuyeron considerablemente.

Esta información nos puede indicar que del total de las toneladas tanto de tetraciclinas como de los fenicoles 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. 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 obtenidas en casi todos los años, a excepción del año 2000 y 2002 en el caso de los fenicoles. Otro punto que puede explicar las diferencias encontradas puede residir en el sistema de almacenamiento de donde se obtuvieron los datos. Estos se encontraban en dos bodegas pertenecientes a la Oficina Metropolitana del SAG, sin un orden establecido de almacenaje, además la Ley exige guardar los documentos por un período de 5 años hacia atrás, por lo que los años 2000, 2001 y 2002 podrían haber estado incompletos, sin responsabilidad del SAG el mantenerlos completos. Otra explicación a las diferencias encontradas, especialmente entre los años 2006 y 2007, es que a partir del 01 de marzo del 2006 entró en vigencia el “Manual de Procedimientos de Importaciones Pecuarias”, el cual indica que las autorizaciones de uso y disposición de los medicamentos veterinarios farmacológicos importados a granel (donde se encuentra el florfenicol), es dada en el puerto de ingreso del producto. En cambio, los medicamentos veterinarios biológicos importados a granel (donde se encuentran las tetraciclinas), deben realizar un control de serie y luego pedir su autorización de uso y disposición, trámite que debe ser solicitado en la oficina SAG correspondiente. Por lo tanto esta justificación sólo sirve para

explicar las diferencias correspondientes al florfenicol, puesto que podrían estar siendo autorizadas en oficinas diferentes a donde se revisaron los datos, no así para las tetraciclinas.

Otro punto que también podría explicar las diferencias encontradas entre lo autorizado y lo importado en veterinaria y que es importante discutir, sería que algunos importadores podrían haber evadido el control fiscalizador del SAG, sin embargo, con la información recopilada y obtenida no es posible afirmar o rebatir que las diferencias sean generadas por esta causa. Finalmente, las diferencias pueden estar dadas por una sumatoria de todos los puntos antes discutidos, sin tener los suficientes argumentos para atribuir el grado de responsabilidad de cada cual, cabe señalar, por lo demás, que tal interrogante escapa al conjunto de objetivos establecidos en el presente estudio.

Sin embargo, estos resultados coinciden con otros estudios realizados, donde se utiliza el mismo método de obtención de información y donde la legislación los obligaba a declarar en Santiago, cuyos resultados también arrojan grandes diferencias, donde es mayor lo importado a lo autorizado por el SAG para medicina veterinaria (Millanao, 2002; Barrientos, 2006).

Poniendo de relevancia, los resultados obtenidos en medicina (pagina 66, punto 6.3), los datos de las importaciones de tetraciclinas y de fenicoles para uso en medicina humana obtenidos de la base de datos Macroscope®, coincidieron con los datos de las autorizaciones de uso y disposición obtenidos en el ISP. A diferencia del comportamiento anterior, los datos de las importaciones de tetraciclinas y fenicoles para uso en medicina veterinaria obtenidos de la base de datos Macroscope®, no coincidieron con los datos de las autorizaciones de uso y disposición emanadas del SAG.

En concordancia con lo expresado en los párrafos precedentes, los siguientes análisis respecto de comparaciones de volúmenes importados para medicina humana y para medicina

veterinaria y de análisis y discusión de las variaciones de las importaciones a granel de las tetraciclinas y fenicoles, serán realizados según la información obtenida de la base de datos Macroscope®. Tal decisión responde a la confiabilidad establecida por los anteriores estudios donde fue posible verificar que los datos de Macroscope® coincidieron con sistemas indirectos pero más seguros y precisos de obtención de la información (Millanao, 2002). En adición a lo anterior, la tesis realizada por Barrientos, 2006 y el presente trabajo, contribuyen a fortalecer y validar a la base de datos de Macroscope®, como valiosa fuente de información de productos importados a granel.

6.5 Comparación de las toneladas de tetraciclinas y de los fenicoles importados para medicina humana y para medicina veterinaria, según la base de datos Macroscope®, durante el período 2000-2007.

El gráfico N° 13 representa las toneladas totales de tetraciclinas importadas para uso en medicina humana (tetraciclina, doxiciclina y minociclina) las que en su conjunto alcanzaron la cantidad de 20,1 toneladas, y para medicina veterinaria (oxitetraciclina, clortetraciclina y doxiciclina) las que en su conjunto alcanzaron la cantidad de 2131 toneladas importadas al país, durante el período en estudio. Al realizar el análisis por año, se puede observar que en el año 2000 se importaron para medicina humana 2,4 toneladas y se importaron 164,4 toneladas de tetraciclinas para medicina veterinaria. En el año 2001 se importaron 1,9 toneladas de tetraciclinas para medicina humana y 190,5 toneladas de tetraciclinas para medicina veterinaria. Durante el año 2002 se importaron un total de 3 toneladas para uso en medicina humana y 166,7 toneladas de tetraciclinas destinadas a medicina veterinaria. En el año 2003 se importaron 0,9 toneladas para medicina humana y 236 toneladas de tetraciclinas para medicina veterinaria. El

año 2004 se importaron 3 toneladas de tetraciclinas para uso humano y 229,2 toneladas destinadas a medicina veterinaria. Durante el año 2005 se importaron 4,5 toneladas de tetraciclinas para uso humano y 272,6 toneladas de tetraciclinas importadas para medicina veterinaria. En el año 2006 se importaron 1,6 toneladas para uso en medicina humana y 401,1 toneladas de tetraciclinas destinadas para uso en medicina veterinaria. Finalmente el año 2007 se importaron un total de 2,8 toneladas de tetraciclinas para medicina humana y 470,6 toneladas de tetraciclinas para medicina veterinaria. A partir de estos datos se puede decir que las cantidades de tetraciclinas importadas para medicina veterinaria son superiores, en dos órdenes de magnitud, a las cantidades de tetraciclinas importadas para medicina humana, durante todo el periodo en estudio. Dicho de otra manera las cantidades importadas para medicina veterinaria superan en cien veces a las cantidades importadas para medicina.

El gráfico N° 14 representa las toneladas totales de fenicoles importados para medicina humana, cloramfenicol el que alcanzó un total de 20,5 toneladas y para medicina veterinaria (florfenicol y cloramfenicol) los que en conjunto alcanzaron la cantidad de 477,5 toneladas, durante el período en estudio. Al realizar el análisis por año, se puede observar que durante el año 2000 se importaron 3,9 toneladas de cloramfenicol para medicina humana y 0,4 toneladas de fenicoles para medicina veterinaria. En el año 2001 se importaron 4,7 toneladas de cloramfenicol para medicina humana y solo 0,7 toneladas de fenicoles para uso en medicina veterinaria. El año 2002 se importaron 3,8 toneladas de cloramfenicol y 0,6 toneladas de fenicoles para uso en medicina veterinaria. El año 2003 disminuyen las importaciones de cloramfenicol para medicina humana a 1 tonelada y aumentan las importaciones de fenicoles para medicina veterinaria a 1,6 toneladas. Durante el año 2004 se importaron 2,2 toneladas de cloramfenicol para uso en humanos y se importaron 24,2 toneladas de fenicoles destinados a medicina veterinaria. En el año

2005 se importaron 1,4 toneladas de cloramfenicol para medicina humana y un total de 37,8 toneladas de fenicoles para uso en medicina veterinaria. El año 2006 se importaron 1,5 toneladas de cloramfenicol para medicina humana y 179,5 toneladas de fenicoles destinados a medicina veterinaria. Finalmente el año 2007 se importaron 2 toneladas de cloramfenicol para medicina humana y 232,7 toneladas de fenicoles destinados para medicina veterinaria. A partir de estos datos se puede decir que las cantidades de fenicoles importados para medicina veterinaria son superiores, en un orden de magnitud, a las cantidades de fenicoles importados para medicina humana, durante todo el período en estudio. Dicho de otra manera, las cantidades importadas para medicina veterinaria superan en veintitrés veces a las cantidades importadas para medicina humana.

Se aprecia en la tabla N° 2 y en el gráfico N° 14, que el florfenicol muestra un volumen creciente de importación, durante el período 2000-2007, desde 0,4 toneladas en el año 2000, que equivale al 9% del total de fenicoles importados ese año, hasta un máximo de 232,5 toneladas en el año 2007, que corresponde al 99% del total de fenicoles importados al país ese año. Por otro lado, se puede observar una tendencia inversa de las importaciones de cloramfenicol para medicina humana, que disminuyó significativamente durante el período en estudio, desde 3,9 toneladas el año 2000, correspondiente al 91% del total de fenicoles importados al país ese año, hasta 2 toneladas el año 2007, que correspondió al 1% del total de fenicoles importados al país el 2007. Este comportamiento absolutamente diferente al encontrado para las tetraciclinas, es posible explicarlo de acuerdo a las siguientes razones: i) durante el período comprendido entre los años 2000 y 2003, el florfenicol era importado sólo como producto terminado, bajo el nombre de Nuflor® y Aquafen®, por lo que sus importaciones fueron bajas, debido al alto costo del medicamento, ii) a partir del año 2004 se libera la licencia del florfenicol, por lo tanto, se

comienza a importar como medicamento genérico, el cual es significativamente más barato, lo cual determinó que comenzara a ser utilizado masivamente. Aun cuando no hay información que respalde su bioequivalencia respecto del producto innovador.

De acuerdo a los resultados planteados anteriormente, muestran que a partir del año 2004 hasta el 2007, las importaciones de fenicoles que ingresaron al país para ser usados en medicina veterinaria superaron ampliamente a las importaciones de cloramfenicol, único fenicol destinado a medicina humana.

Estos resultados presentados, muestran que la cantidad importada de las tetraciclinas: oxitetraciclina, clortetraciclina, como del florfenicol, destinados para uso en medicina veterinaria superaron ampliamente a las cantidades importadas destinadas para uso en medicina humana. Esta realidad nacional es opuesta a otros países, como por ejemplo, Noruega y Dinamarca, donde las cantidades empleadas en medicina veterinaria son muy inferiores a las usadas en Chile. Estos resultados reflejan un uso poco prudente y excesivo de estos antibacterianos en medicina veterinaria, especialmente en los sectores de producción animal y acuícola, el cual es crítico, por la gran presión selectiva que se ejerce en dichos sectores, favoreciendo la aparición de microorganismos resistentes, además de la bioacumulación de los antimicrobianos en el ambiente donde son usados, provocando un impacto que trae, como consecuencia, el deterioro de la calidad del medio ambiente.

6.6 Análisis y discusión de los porcentajes de variación de las importaciones a granel de las tetraciclinas y fenicoles, obtenidos de la base de datos Macroscope®, durante el período 2000-2007.

El porcentaje de variación de las importaciones de tetraciclinas y de los fenicoles, 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 principios activos a través de los años. Si el resultado obtenido de porcentaje de variación es positivo, nos indica que las importaciones aumentaron, y si el valor de porcentaje de variación 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 tetraciclinas y fenicoles durante el período en estudio, es decir, cuanto aumentaron o disminuyeron las importaciones entre los años 2000-2007.

En la tabla N° 5 se muestran los porcentajes de variación de las importaciones de cada una de las tetraciclinas y fenicoles en Chile en los períodos 2000-2001, 2001-2002, 2002-2003, 2003-2004, 2004-2005, 2005-2006, 2006-2007, así como también el porcentaje de variación promedio durante el período 2000-2007.

Se observa en esta tabla, que el porcentaje de variación del total de importaciones de tetraciclinas al país para medicina humana y veterinaria, durante el período 2000-2001 fue de un 15%. El porcentaje de variación durante el período 2001-2002 del total de importaciones de tetraciclinas fue de un -12%, siendo el menor porcentaje de variación del total importaciones de esta familia de antibacterianos, dentro del período en estudio. Durante el siguiente período 2002-2003 el porcentaje de variación del total de importaciones de tetraciclinas fue de un 40%. El porcentaje de variación durante el período 2003-2004 del total de importaciones de tetraciclinas

al país fue de un -2%. Durante el período 2004-2005 el porcentaje de variación del total de importaciones de tetraciclinas fue de un 19%. En el período 2005-2006 el porcentaje de variación fue de un 45%, siendo este último el mayor porcentaje de variación del total de importaciones de tetraciclinas. Finalmente el porcentaje de variación obtenido en el período 2006-2007 fue de un 18%. En general estos resultados indican que el total de las importaciones de tetraciclinas ingresadas al país para medicina humana y medicina veterinaria fueron aumentando durante el período 2000-2007, excepto en los períodos 2001-2002 y 2003-2004 que tuvieron una leve disminución. El porcentaje de variación promedio del total de importaciones de tetraciclinas del período en estudio fue de un 18%, es decir, las importaciones de tetraciclinas aumentaron en promedio un 18% por año.

Al analizar el total de importaciones de tetraciclinas destinadas a medicina humana y a medicina veterinaria por separado, podemos observar que el porcentaje de variación promedio del total de tetraciclinas destinadas a medicina humana fue de un 37%, es decir las importaciones de tetraciclinas para el sector aumentaron en promedio un 37% por año, durante el período 2000-2007. Sin embargo, al realizar un análisis parcial, se distinguen tres porcentajes de variación negativos cuyos valores son -21%, -70%, -64% correspondientes a los períodos 2000-2001, 2002-2003 y 2005-2006, respectivamente. El porcentaje de variación promedio del total de tetraciclinas importadas para medicina veterinaria fue de 18%, es decir las importaciones de tetraciclinas para el sector, aumentaron en promedio un 18% por año, durante el período 2000-2007, manteniendo sólo dos porcentajes de variación negativos de -13% y -3% correspondientes a los períodos 2001-2002 y 2003-2004, respectivamente.

Se observa, también en la tabla N° 5, que el porcentaje de variación del total de fenicoles importados a granel al país para uso en medicina humana y medicina veterinaria, fue de un 26%

durante el período 2000-2001 En el período 2001-2002 el porcentaje de variación obtenido del total de importaciones de fenicoles fue de un -19%. Durante el período 2002-2003 el porcentaje de variación del total de importaciones de fenicoles fue de un -41%, siendo este el menor porcentaje del período en estudio. El porcentaje de variación del total de las importaciones de fenicoles, durante el período 2003-2004, fue de 915%, el cual corresponde al mayor porcentaje de variación. En el período 2004-2005 el porcentaje de variación del total de importaciones de fenicoles fue de un 48%. El porcentaje de variación del total de importaciones de fenicoles al país correspondiente al período 2005-2006 fue de un 362%. Finalmente durante el período 2006-2007 el porcentaje de variación del total de fenicoles que ingresaron al país fue de un 30%. Estos resultados indican que las importaciones de fenicoles tuvieron la tendencia a aumentar, durante el período en estudio, con la excepción de dos períodos, donde las importaciones disminuyeron. El porcentaje de variación promedio de las importaciones de fenicoles para medicina humana y veterinaria fue de 189%, durante el período 2000-2007. Es decir, las importaciones aumentaron en promedio un 189% por año.

En cuanto al cloramfenicol, único representante de la familia de los fenicoles importado para medicina humana, su porcentaje de variación promedio fue de un 7%, es decir, las importaciones de cloramfenicoles aumentaron en un 7% por año, durante el período 2000-2007. El porcentaje de variación promedio del total de fenicoles importados para medicina veterinaria fue de un 300%, es decir, las importaciones de fenicoles para el sector aumentaron en un 300% por año, durante el período 2000-2007.

6.7 Limitaciones del Presente Estudio.

De la base de datos Macroscope® se obtienen los kilos netos de un principio activo importado a granel, para medicina humana o para medicina veterinaria. Sin embargo, dentro del área de veterinaria, con esta información no es posible discriminar si el principio activo está destinado para ser usado en alguna especie en particular. Para cumplir con los objetivos de este estudio, tal circunstancia limita el conocimiento exacto del volumen de antibióticos empleado en un sector específico de la producción animal.

En Chile, el SAG es la Unidad Técnica que está encargado de otorgar los registros de los medicamentos de uso veterinario a los laboratorios farmacéuticos. Este registro autoriza para el uso y disposición de estos antimicrobianos para cada especie en particular. Es posible entonces, que un mismo principio activo tenga registro para una especie o para más de una de las siguientes especies de producción de alimento: bovinos, ovinos, caprinos, cerdos, aves y salmónidos. Tal es el caso que emergió en el desarrollo del presente estudio con los antibióticos oxitetraciclina y florfenicol, los cuales son usados en grandes cantidades en el sector acuícola y en otros sectores de la producción animal. Al realizar la búsqueda de principio activo por laboratorio en la base de datos Macroscope® y luego buscar la especie para la que tiene registro SAG, se puede obtener sólo un acercamiento a las cantidades usadas en las distintas áreas de la producción animal. Para ejemplificar el significado de esta limitación, cabe consignar por ejemplo, que uno de los laboratorios que importa florfenicol y oxitetraciclina tiene registro SAG para uso en las siguientes especies: cerdos, aves y salmónidos, indistintamente (ver tabla N° 6). Dado que este laboratorio importa cantidades de oxitetraciclina y de florfenicol, las cuales superan en estos últimos tres años, aproximadamente el 70% del total de estos antibióticos que ingresan al país (gráfico N° 15 y N° 16), su contribución para la exacta determinación de las cantidades usadas en cada área de la

producción animal, pasa a ser altamente significativa para el logro de los objetivos de este estudio en beneficio del sector productivo, del sector farmacéutico, del sector académico y del país. Las acciones encaminadas con el Laboratorio Centrovét, para obtener la información correspondiente que nos permita conocer con el debido rigor científico, las exactas cantidades usadas en las diferentes especies para las que estos antibióticos tienen registro SAG, lamentablemente no han tenido respuesta. Sin embargo, tenemos la esperanza que atendiendo a la ética profesional y a la correspondiente transparencia en la que deben manejar la información de interés público, ella facilitaría el acceso a la información que se les ha solicitado.

6.8 Riesgo del Uso de Antimicrobianos y Recomendaciones para Disminuir sus Consecuencias para la Salud Pública y el Medio Ambiente.

Las recomendaciones internacionales establecen que los fármacos antimicrobianos usados en el hombre no deben tener relación químico estructural alguna con aquellos antibacterianos usados en los animales. Como por ejemplo, en Alemania, tal recomendación 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, a pesar de que estas recomendaciones han surgido también de estudios realizados en el año 2002 y 2005

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.

- 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, una crisis emergente de la salud pública del mundo.
- 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 e invariablemente, que aumente la resistencia de las bacterias a ellos” (ver figura N° 11).
- 3.- Diversos grupos científicos en el mundo han demostrado que el uso de agentes antibacterianos en animales productores de alimento y en la acuicultura, tiene un efecto nocivo en la salud pública.
- 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. En nuestro país, tal es el caso de las tetraciclinas y del florfenicol, y de otros grupos de antibióticos, no considerados en el presente estudio, como por ejemplo, las fluoroquinolonas.
- 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 los diferentes sectores de la medicina veterinaria.
 - a.- El compuesto antibacteriano debe ser rápidamente biotransformado a compuestos inactivos biológicamente y no tóxicos.

b.- No debe presentar posibilidades de resistencia mediada por plásmidos. Esta característica no la cumplen, ni las tetraciclinas, ni los fenicoles, ya que para ellos existen plásmidos que contienen genes que codifican resistencia para ellos.

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 tanto la oxitetraciclina, como la clortetraciclina, ambas tetraciclinas de uso exclusivo en medicina veterinaria, están relacionadas estructuralmente con las tetraciclinas de uso en medicina humana. Lo mismo ocurre con el florfenicol, el cual es de uso exclusivo en medicina veterinaria, está relacionado estructuralmente con el cloramfenicol. De igual modo en el grupo de las fluoroquinolonas la flumequina, de uso exclusivo en salmones, es un pariente estructural muy parecido al ciprofloxacino, de uso en medicina humana.

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 punto es de mayor relevancia, ya que los antimicrobianos, como por ejemplo, las fluoroquinolonas, son de gran utilidad e importancia médica para tratar un número importante de enfermedades infecciosas, como lo han demostrado diversos estudios científicos. A pesar de los antecedentes que existen, algunos países, han aprobado estos fármacos para su empleo en medicina veterinaria en producción animal. 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. Analizado en detalle en dos trabajos anteriores (Millanao, 2002; Barrientos, 2006).

Tal escenario exige que en Chile se tomen decisiones importantes en materia de políticas de uso y control de los antibacterianos entre las cuales estimamos que 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 vida y que son última o única alternativa en el tratamiento de infecciones en el hombre. Siguiendo el ejemplo de países desarrollados, los cuales aplicando el principio de la precaución han prohibido el uso de las fluoroquinolonas en el sector productivo, protegiendo con ello su valioso uso en el 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, coordinando con las otras instituciones del Estado involucradas en la producción animal y, esencialmente por las respectivas asociaciones acreditadas de médicos veterinarios especialistas en producción agropecuarias y acuícolas.
- 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 armas terapéuticas de indudable valor, reduciéndose así el cada vez más escaso arsenal farmacológico del que disponemos hoy en día para enfrentar las enfermedades infecciosas que afectan al hombre.

7. CONCLUSIONES.

Del presente estudio se puede concluir:

- 1.- La hipótesis de nuestro estudio es correcta, por cuanto la cantidad de tetraciclinas y de fenicoles empleadas en medicina veterinaria superan ampliamente a la cantidad de tetraciclinas y fenicoles empleados en medicina humana, durante el período 2000-2007.
- 2.- Las tetraciclinas importadas al país para uso en medicina veterinaria, durante el período 2000-2007, fueron oxitetraciclina, clortetraciclina y doxiciclina, las tetraciclinas importadas para uso en medicina humana, fueron tetraciclina, doxiciclina y minociclina. Los fenicoles importados al país para uso en medicina veterinaria, durante el período 2000-2007, fueron el florfenicol y el cloramfenicol. El único fenicol importado para uso en medicina humana fue el cloramfenicol.
- 3.- La cantidad de tetraciclinas importadas al país, en términos de toneladas anuales, fueron las siguientes: año 2000, 166,8 toneladas; año 2001, 192,4 toneladas; año 2002, 169,5 toneladas; año 2003, 237 toneladas; año 2004, 232,2 toneladas; año 2005, 277 toneladas; año 2006, 402,7 toneladas; año 2007, 473,4 toneladas. La cantidad de fenicoles importados al país, en términos de toneladas anuales, fueron las siguientes: año 2000, 4,3 toneladas; año 2001, 5,4 toneladas; año 2002, 4,4 toneladas; año 2003, 2,6 tonelada; año 2004, 26,4 toneladas; año 2005, 39,2 toneladas; año 2006, 181 toneladas; año 2007, 234,7 toneladas.
- 4.- La cantidad de tetraciclinas autorizadas para uso y disposición en el país, en términos de toneladas anuales, fueron las siguientes: año 2000, 2 toneladas; año 2001, 8,5 toneladas; año 2002, 4,5 toneladas; año 2003, 6,1 toneladas; año 2004, 27 toneladas; año 2005, 37,6 toneladas; año 2006, 67 toneladas; año 2007, 21 toneladas. La cantidad de fenicoles autorizados para uso y disposición en el país, en términos de toneladas anuales, fueron las siguientes: año 2000, 5

toneladas; año 2001, 4,8 toneladas; año 2002, 6 toneladas; año 2003, 2 toneladas; año 2004, 5,1 toneladas; año 2005, 29,6 toneladas; año 2006, 49,6 toneladas; año 2007, 2,4 toneladas.

5.- Del total de tetraciclinas importadas al país durante el período 2000-2007, el 99% corresponde para uso en medicina veterinaria y solo el 1% fue importado para uso en medicina humana. Del total de fenicoles importados al país durante el período 2000-2007, el 96% corresponde para uso en medicina veterinaria y el 4% fue importado para uso en medicina humana.

6.- La oxitetraciclina fue la tetraciclina más utilizada en medicina veterinaria, por cuanto su importación correspondió al 82% del total importado para el sector y al 81% del total de las importaciones de tetraciclinas al país. El florfenicol fue el fenicol mayormente empleado en medicina veterinaria, por cuanto su importación correspondió al 100% del total importado para el sector y al 96% del total de las importaciones de fenicoles al país.

7.- La tetraciclina fue el principio activo de la familia de las tetraciclinas de mayor empleo en medicina humana, por cuanto su importación correspondió al 82% del total importado para el sector y al 1% del total de las importaciones de tetraciclinas al país. El cloramfenicol fue el único fenicol importado para ser empleado en medicina humana, por cuanto su importación correspondió al 4% del total de fenicoles importados al país.

8.- Se puede concluir que las importaciones de tetraciclinas y de fenicoles seguirán en aumento en un próximo período de estudio, por cuanto su porcentaje de variación promedio fue de un 18% anual para las tetraciclinas y de 189% anual para los fenicoles.

9.- Como base de datos Macroscope®, es una fuente confiable para la obtención de la cantidad de un determinado principio activo importado a granel.

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” (WHO, 2000 b), en el sentido de obtener con rigor científico información especializada respecto de los antibacterianos, 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, volumen de uso profiláctico y la vigilancia de la resistencia. Toda esta información a la fecha es de difícil acceso o no se realiza 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.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY (ASM) 1999. Antimicrobial Resistance: An Ecology Perspective. Washington DC: American Society for Microbiology.
2. ALLIANCE FOR THE PRUDENT USE OF ANTIBIOTICS (APUA) 1999. APUA's position on the FDA' proposed framework for antimicrobial drug use in food- producing animals. En: <http://www.healthsci.tufts.edu/apua/News/AnimalFeed.html>
3. ALLIANCE FOR THE PRUDENT USE OF ANTIBIOTICS (APUA) 2002. The need to improve antimicrobial use in agriculture. Ecological and human health consequences. *Clin Infec Dis* 34 (Suppl 3): 71-144.
4. ANGULO, FREDERICK 2000. Antimicrobial Agents in Aquaculture: Potential Impact on Public Health. *APUA Newsletter*. Vol 18, N° 1.
5. ARANCEL ADUANERO CHILENO 2006. Reglas generales para la interpretación del sistema armonizado.
En:http://www.aduana.cl/prontus_aduana/site/artic/20070227/asocfile/20070227234303/0_2_reglas_generales.pdf
6. BARRIENTOS, M. I. 2006. Estudio cualitativo y cuantitativo de las quinolonas y fluoroquinolonas importadas y autorizadas para uso y disposición en medicina y en veterinaria en Chile, en el período 2002-2005. Consideraciones sobre su impacto para la salud pública y el medio ambiente. *Tesis, Escuela de Química y Farmacia, Facultad de Ciencias. Universidad Austral de Chile, Valdivia.*

7. BASSETTI, M. RIGHI, E. ESPOSITO, S. PETROSILLO, N. NICOLINI, L. 2008. Drug Treatment for Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* Infections. *Future Microbiol*, 3(6):649-660.
8. BOLTON, L.; L. KELLEY; M. LEE; P. FEDORKA-CRAY; J. MAURER 1999. Detection of multidrug-resistant *Salmonella enterica* Serotype *typhimurium* DT104 based on a gene which confers cross-resistance to florfenicol and chloramphenicol. *Journal of Microbiology*. Vol. 37, N° 5, 1348-1351p.
9. BRAVO S, DOLZ H, SILVA M T, LAGOS C, MILLANAO A, URBINA M. 2005. Informe Final. Diagnóstico del uso de fármacos y otros productos químicos en la acuicultura. Universidad Austral de Chile. Facultad de Pesquerías y Oceanografía, Instituto de Acuicultura. Casilla 1327. Puerto Montt, Chile. Proyecto No 2003; 28.
10. BROCK, T. MADIGAN, M. MARTINKO, J. PARKER, J. 1998. Brock: biología de los microorganismos. 8ª. Ed. Prentice Hall, Madrid, España. 1064 p.
11. BURKA J.F.; K.L. HAMMELL; T.E. HORSBERG; G.R. JOHNSON; D.J. RAINNIE Y D.J. SPEARE. 1997. Drugs in salmonid aquaculture- a review. *J. Vet. Pharmacol. Therap* 20: 333-349.
12. CABELLO, F. 2006. Heavy use of prophylactic antibiotic in aquaculture: a growing problem for human and animal health and for the environment. *Environmental Microbiology* 8 (7): 1137–1144.
13. CABRERA, R 2008. Epidemiología y caracterización molecular de los mecanismos d resistencia a diversos agentes antimicrobianos en aislamientos clínicos de *Salmonella spp.* *Tesis doctoral, Departamento de Microbiología y Parasitología Sanitarias, Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona.* 130p.

14. CHOPRA, I. ROBERTS, M. 2001. Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, vol. 65 N° 2, 232-260 p.
15. CUNHA, B. 1999. Antibiotic resistance: myths, truths, and rational formulary approach. *Formulary* 34: 664-682.
16. DANMAP 2007. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. ISSN 1600-2032. Disponible en <http://www.danmap.org> . Visitado en enero 2009.
17. DAVIES, J. 1994. Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science* 264: 375-381.
18. DÖLZ, H. 1999. La resistencia de las bacterias patógenas a los antimicrobianos, un fenómeno que requiere una urgente atención. *Pharmakon Diciembre: 14-21*.
19. FORTT, A. CABELLO, F. BUSCHMANN, A. 2007. Residuos de tetraciclinas y quinolonas en peces silvestres en una zona costera donde se desarrolla la acuicultura del salmón en Chile. *Revista Chilena de Infectología* 24(1): 14-18.
20. FLOREZ, J. 1997. Farmacología humana. 3ª edición. Masson, S. A. Barcelona, España. 1355 p.
21. FURUSHITA, M., SHIBA, T., MAEDA, T., YAHATA, M., KANEOKA, A., TAKAHASHI, Y., TORII, K., HASEGAWA, T. AND OHTA, M. 2003. Similarity of tetracycline resistance genes isolated from fish farm bacteria to those from clinical isolates. *Appl. Environ. Microbiol.* 69: 5336- 5342.
22. GOODMAN, L. 2006 Las bases Farmacológicas de la Terapéutica. 11ª ed. McGraw-Hill, Mexico. 2017p.

23. HAWKEY, P. M. 1998. The origins and molecular basis of antibiotic resistance. *BMJ*. 317: 657-660.
24. HAYES, J. WOLF, C. 1990. Molecular mechanisms of drug resistance. *Biochem J* 272 (2): 281-295.
25. HERNANDEZ SERRANO, P. 2005. Responsible use of antibiotics in aquaculture. *FAO Fisheries Technical Paper*. N° 469. Rome, FAO. 97p.
26. KHACHATOURIANS, G. 1998. Agricultural use of antibiotics and evolution and transfer of antibiotic-resistant bacteria. *Can Med Assn J* 159: 1129-36.
27. KIM, S., NONAKA, L., SUZUKI, S. 2004. Occurrence of tetracycline resistance genes tet(M) and tet(S) in bacteria from marine aquaculture sites. *FEMS Microbiol Letts* 237: 147-156.
28. LEVY, S. 1987. Antibiotic use for grow promotion in animals: ecologic and public health consequences. *J Food Protec* 50 (7): 616-20.
29. LEVY, S. 1998 a. The challenge of antibiotic resistance. *Sci Amer* 278 (3):32-9.
30. LEVY, S. 1998 b. Antimicrobial resistance: bacteria on the defence. *Brit Med J* 317: 612-613.
31. LEVY, S. 1998 c. Multidrug resistance – a sign of the times. *N Engl J Med* 338: 1376-1378.
32. LEVY, S. McMURRY, L. BARBOSA, T. BURDETT, V. COURVALIN, P. HILLEN, W. ROBERTS, M. ROOD, J. TAYLOR, D. 1999. Nomenclature for new tetracycline resistance determinants. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Vol. 43, N° 6, 1523-1524 p.

33. MICHALOVA, E. NOVOTNA, P. SCHLEGELOVA, J. 2004. Tetracyclines in veterinary medicine and bacterial resistance to them. *Vet. Med. – Czech* 49, (3): 79-100.
34. MILLANAO, A. R. 2002. Estudio cualitativo y cuantitativo de las quinolonas y fluoroquinolonas importadas y autorizadas para uso y disposición en medicina veterinaria en Chile, en el período 1998-2001. Consideraciones sobre su impacto para la salud pública y el medio ambiente. *Tesis, Escuela de Química y Farmacia, Facultad de Ciencias. Universidad Austral de Chile, Valdivia.*
35. MILLER R. A. 2007. Development of standardized antimicrobial susceptibility testing methods and *Aeromonas salmonicida* epidemiologic cutoff values for antimicrobial agents used in aquaculture. Dissertation submitted to the *Faculty of Graduate School of the University of Maryland, College Park*, in partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Philosophy.
36. MINISTERIO DE AGRICULTURA, SERVICIO AGRICOLA Y GANADERO 2006. Manual de procedimientos de importaciones pecuarias 46p. En: <http://www.sag.gob.cl>. Visitado en febrero de 2009.
37. MIRANDA, C. ZEMELMAN, R. 2002a. Antimicrobia multiresistencia in bacteria isoled from freshwater Chilean salmon farms. *The Science of Total Environment* 293: 207-208.
38. MIRANDA, C. ZEMELMAN, R. 2002b. Bacterial resistance to oxytetracycline in Chilean salmon farming. *Aquaculture* 212: 31-47.
39. MIRANDA, C. KEHRENBURG, C. ULEP C. SCHWARZ, S. ROBERTS, M.C. 2003. Diversity of tetracycline resistance genes in bacteria from Chilean salmon farms. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Vol. 47, N°3 883-888p.

40. MIRANDA, C. ROJAS, R. 2007. Occurrence of florfenicol resistance in bacteria associated with two Chilean salmon farms with different history of antibacterial usage. *Aquaculture* 266: 39-46.
41. NEU, H. 1992. The crisis in antibiotic resistance. *Science* 257: 1064-1073.
42. NIKAIDO, H. 1994. Prevention of drug access to bacterial targets: permeability barriers and active efflux. *Science* 264: 382-387.
43. NORM/NORM-VET 2006. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø / Oslo 2007. ISSN: 1502-2307.
44. 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 salmónes. *Tesis, Escuela Biología Marina, Facultad de Ciencias. Universidad Austral de Chile, Valdivia.*
45. PRATT, W. 1981. Quimioterapia de la infección. Ed. Oxorf University Press, New York, USA. 431 p.
46. RODHES G.; G. HUYS; J. SWINGS; P. MCGANN; M. HINEY; P. SMITH; R. PICKUP. 2000. Distribution of oxytetracycline resistance plasmids between *Aeromonas* in hospital and aquaculture environments: implication of Tn1721 in dissemination of the tetracycline resistance determinant Tet A. *Applied Environmental Microbiology* 66 (9): 3883-3890.
47. SAPKOTA, A. SAPKOTA, A.R. KUCHARSKI, M. BURKE, J. MCKENZIE, S. WALKER, P. LAWRENCE, R. 2008. Aquaculture practices and potential human health risks: Current knowledge and future priorities. *Environment International* 34: 1215-1226.
48. SALMONCHILE. 2007. Informe económico salmonicultura.

- En <http://www.salmonchile.cl> .Visitado en febrero 2009.
49. SCHERING-PLOUGH ANIMAL HEALTH. Technical Monograph AQUAFEN®.
En <http://www.spaquaculture.com/assets/aquaflor.pdf> . Visitado en enero 2009.
50. SCHWARZ, S. CHASLUS-DANCLA, E. 2001. Use of antimicrobials in veterinary medicine and mechanism of resistance. *Vet. Res.* 34, 201-225.
51. SCHWARZ S.; C. KEHRENBURG; B. DOUBLET; A. CLOECKAERT. 2004. Molecular basis of bacterial resistance to chloramphenicol and florfenicol. *FEMS Microbiology Reviews* 28, 519-542.
52. SCHWARZ, S.; C. KEHRENBURG. 2006. Distribution of florfenicol resistance genes *fexA* and *cfr* among chloramphenicol-resistant *Staphylococcus* isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Vol. 50, N° 4, 1156-1163p.
53. SHEN, J.; C. XIA; B. WU; X. DU; X. CAO. 2006. Influence of Anti-FloR antibody on florfenicol accumulation in florfenicol-resistance *Escherichia coli* and enzyme-linked immunosorbent assay for detection of florfenicol-resistance *E. coli* isolate. *Journal of Clinical Microbiology*. Vol. 44, N° 2, 378-382p.
54. SHMIDT A.; M. BRUUN; I. DALSGAARD Y J. LARSEN. 2001. Incidence distribution and spread of tetracycline resistance determinants and integron-associated antibiotic resistance genes among motile *Aeromonas* from fish farming environment. *Applied Environmental Microbiology* 67 (12): 5675-5682.
55. SPRATT, B. 1994. Resistance to antibiotic mediated by target alterations. *Science* 264: 388-393.

56. SØRENSEN B.; NIELSEN S.; JENSEN J. 2002. Environmental assessment of veterinary medicinal products in Denmark. Danish Environmental Protection Agency. Environmental project N° 659 2002.
57. TENOVER, F. MCGOWAN, J. 1996. Reasons for the emergence of antibiotic resistance. *Am J Med Sci* 311: 9-16.
58. TOMASZ, A. 1994. Multiple antibiotic-resistant pathogenic bacteria. *N Engl J Med* 330: 1247-1251.
59. TRUCCO, O. PRADO, V. DURAN, C. y Grupo PRONARES. 2002. Red de Vigilancia de Resistencia Antimicrobiana PRONARES. Informe Primer Semestre 2001. *Revista Chilena de Infectología*, 19 (supl. 2): S140-148.
60. UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP) 2003. Tetracyclines, (Veterinary-Sistemic). En: <http://www.usp.org/pdf/EN/veterinary/tetracyclines.pdf>. Visitado en febrero 2009.
61. UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP) 2007. Florfenicol, (Veterinary-Sistemic). En: <http://www.usp.org/pdf/EN/veterinary/florfenicol.pdf>. Visitado en febrero 2009.
62. WEGENER, H.C. BAGER, F, & AARESTRUP, F. 1997. Surveillance of antimicrobial resistance in humans, food stuffs and livestock in Denmark. *Eurosurveillance* 2 (3): 1-3.
63. WHITE, D.; C. HUDSON; J. MAURER; S. AYERS; S. ZHAO; M. LEE; L. BOLTON; T. FOLEY; J. SHERWOOD 2000. Characterization of chloramphenicol and florfenicol resistance in *Escherichia coli* associated with bovine diarrhea. *Journal of Clinical Microbiology*. Vol. 38, N° 12, 4593-4598p.
64. WISE, R. HART, T. CARS, O. STREULENS, M. HELMUTH, R. HUOVINEN, P. SPRENGER, M. 1998. Antimicrobial resistance. *Brit Med J* 317: 609- 610.

65. WITTE W. 1998. Medical consequences of antibiotic use in agriculture. *Science* 279: 996-97.
66. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). 2000 a. Contengamos la resistencia microbiana.
En: http://www.who.int/infectious-disease-report/2000/other_versions/IDR2000Spanish.pdf.
Visitado en diciembre 2008.
67. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). 2000 b. Estrategia Mundial de la OMS para contener la resistencia a los antibacterianos. WHO/CDS/CSR/2001.2.
68. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). 2000 c. Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. WHO/CDS/CSR/DRS/2000.DRAFT
69. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). 2001. Antibiotic resistance: synthesis of recommendations by expert policy groups. APUA. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.10.
En: http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.10.pdf. Visitado en diciembre 2008.
70. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). 2006. Report of a Joint FAO/OIE/WHO. Expert consultation on antimicrobial use in aquaculture and antimicrobial resistance. Seoul, Republic of Korea.
71. WRIGHT, G. 2007. The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. *Nature Reviews Microbiology* 5: 175-186.

9. TABLAS.

TABLA N° 1 Toneladas de tetraciclinas importadas a granal a Chile para medicina humana y medicina veterinaria, por principio activo y su porcentaje respecto al total de importaciones por año, según base de datos Macroscope, durante el período 2000-2007

AÑOS	2000		2001		2002		2003		2004		2005		2006		2007		Total Periodo 2000-2007	
	(ton)	%	(ton)	%	(ton)	%	(ton)	%	(ton)	%	(ton)	%	(ton)	%	(ton)	%	ton	%
M. Humana																		
Tetraciclina	2,2	1%	1,6	1%	2,7	1%	0,6	0%	2,2	0%	4,1	2%	0,8	0%	2,2	1%	16,4	1%
Doxiciclina	0,2	0%	0,3	0%	0,3	0%	0,2	0%	0,6	0%	0,2	0%	0,5	0%	0,5	0%	2,8	0%
Minociclina	0,0	0%	0,0	0%	0,0	0%	0,1	0%	0,2	0%	0,2	0%	0,3	0%	0,1	0%	0,9	0%
	2,4	1%	1,9	1%	3,0	2%	0,9	0%	3,0	1%	4,5	2%	1,6	0%	2,8	1%	20,1	1%
M. Veterinaria																		
Oxitetraciclina	162,6	98%	182,0	95%	153,6	91%	211,0	89%	180,7	78%	195,0	70%	304,4	76%	362,1	77%	1.751,4	81%
Clortetraciclina	1,8	1%	8,5	4%	12,8	8%	25,1	11%	48,5	21%	77,6	28%	96,7	24%	108,5	23%	379,5	18%
Doxiciclina	0,0	0%	0,0	0%	0,1	0%	0,0	0%	0,0	0%	0,0	0%	0,0	0%	0,0	0%	0,1	0%
	164,4	99%	190,5	99%	166,5	98%	236,1	100%	229,2	99%	272,6	98%	401,1	100%	470,6	99%	2.131,0	99%
TOTAL (ton)	166,8		192,4		169,5		237,0		232,2		277,1		402,7		473,4		2.151,1	

TABLA N° 2 Toneladas de fenicoles importados a granal en Chile para medicina humana y medicina veterinaria, por principio activo y su porcentaje respecto al total de importaciones por año, según base de datos Macroscope, durante el período 2000-2007

AÑOS	2000		2001		2002		2003		2004		2005		2006		2007		Total Periodo 2000-2007	
	(ton)	%	(ton)	%	(ton)	%	(ton)	%	(ton)	%	(ton)	%	(ton)	%	(ton)	%	ton	%
M. Humana																		
Cloramfenicol	3,9	91%	4,7	87%	3,8	86%	1,0	38%	2,2	8,3%	1,4	4%	1,5	1%	2,0	1%	20,5	4%
M. Veterinaria																		
Florfenicol	0,4	9%	0,7	13%	0,5	11%	1,6	62%	24,1	91%	37,7	96%	179,5	99%	232,5	99%	477,0	96%
Cloramfenicol	0,0	0%	0,0	0%	0,1	2,3%	0,0	0%	0,1	0,4%	0,1	0%	0,0	0%	0,2	0%	0,5	0%
	0,4	9%	0,7	13%	0,6	14%	1,6	62%	24,2	92%	37,8	96%	179,5	99%	232,7	99%	477,5	96%
TOTAL (ton)	4,3		5,4		4,4		2,6		26,4		39,2		181,0		234,7		498,0	

TABLA N° 3 Toneladas de tetraciclinas y fenicoles autorizados para uso y disposición en Chile, para medicina humana por el ISP, durante el período 2000-2007.

AÑOS	2000 (ton)	2001 (ton)	2002 (ton)	2003 (ton)	2004 (ton)	2005 (ton)	2006 (ton)	2007 (ton)	Total Periodo 2000-2007 (ton)
Tetraciclinas									
Tetraciclina	1,2	1,8	2,7	0,9	3,2	4,1	1,3	1,9	17,1
Doxiciclina	0,2	0,3	0,3	0,2	0,5	0,4	0,3	0,5	2,7
Minociclina	0,0	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	1,1
Total (ton)	1,4	2,2	3,1	1,2	3,9	4,7	1,8	2,6	20,9
Fenicoles									
Cloramfenicol	4,5	4,2	5,3	1,7	2,6	2,4	1,2	2,2	24,1

TABLA N° 4 Toneladas de fenicoles autorizados para uso y disposición en Chile, para medicina humana y medicina veterinaria, por el ISP y el SAG respectivamente, y su porcentaje con respecto al total, durante el período 2000-2007.

AÑOS	2000 (ton)	2001 (ton)	2002 (ton)	2003 (ton)	2004 (ton)	2005 (ton)	2006 (ton)	2007 (ton)	Total Periodo 2000-2007 (ton)
Tetraciclinas									
Oxitetraciclina	0,6	6,3	1,3	4,9	23,1	9,9	53,2	9,4	108,7
Clortetraciclina	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	23,0	12,0	9,0	44,0
Doxiciclina	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
Total (ton)	0,6	6,3	1,4	4,9	23,1	32,9	65,2	18,4	152,8
Fenicoles									
Florfenicol	0,4	0,6	0,6	0,3	2,4	27,1	48,4	0,2	80,0
Cloramfenicol	0,1	0,0	0,1	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,4
Total (ton)	0,5	0,6	0,7	0,3	2,5	27,2	48,4	0,2	80,4

TABLA N° 5 Porcentaje de variación de las importaciones a granel de tetraciclinas y fenicoles en los periodos 2000-2001, 2001-2002, 2002-2003, 2003-2004, 2004-2005, 2005-2006, 2006-2007 y porcentaje de variación promedio de las importaciones de tetraciclinas y fenicoles en Chile, según base de datos Macroscope, durante el periodo 2000-2007

IMPORTACIONES DE TETRACICLINAS Y FENICOLES																
AÑOS	(Toneladas)							PORCENTAJE DE VARIACIÓN (%V)								
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2000-2001	2001-2002	2002-2003	2003-2004	2004-2005	2005-2006	2006-2007	Promedio
Tetraciclinas M. Humana																
Tetraciclina	2,2	1,6	2,7	0,6	2,2	4,1	0,8	2,2	-27%	69%	-78%	267%	86%	-80%	175%	59%
Doxiciclina	0,2	0,3	0,3	0,2	0,6	0,2	0,5	0,5	50%	0%	-33%	200%	-66%	150%	0%	43%
Minociclina	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,2	0,3	0,1	0%	0%	100%	100%	0%	50%	-67%	26%
Total (ton)	2,4	1,9	3,0	0,9	3,0	4,5	1,6	2,8	-21%	58%	-70%	233%	50%	-64%	75%	37%
Tetraciclinas M. Veterinaria																
Oxitetraciclina	162,6	182,0	153,6	211,0	180,7	195,0	304,4	362,1	12%	-16%	37%	-14%	8%	56%	19%	15%
Clortetraciclina	1,8	8,5	12,8	25,1	48,5	77,6	96,7	108,5	372%	51%	96%	93%	60%	25%	12%	101%
Doxiciclina	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0%	100%	-100%	0%	0%	0%	0%	0%
Total (ton)	164,4	190,5	166,5	236,1	229,2	272,6	401,1	470,6	16%	-13%	42%	-3%	19%	47%	17%	18%
TOTAL (ton)	166,8	192,4	169,5	237,0	232,2	277,1	402,7	473,4	15%	-12%	40%	-2%	19%	45%	18%	18%
Fenicoles M. Humana																
Cloramfenicol	3,9	4,7	3,8	1,0	2,2	1,4	1,5	2,0	21%	-19%	-74%	120%	-36%	7%	33%	7%
Fenicoles M. Veterinaria																
Florfenicol	0,4	0,7	0,5	1,6	24,1	37,7	179,5	232,5	75%	-29%	220%	1406%	56%	376%	30%	305%
Cloramfenicol	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1	0,1	0,0	0,2	0%	100%	-100%	100,0%	0%	-100,0%	100%	14%
Total (ton)	0,4	0,7	0,6	1,6	24,2	37,8	179,5	232,7	75%	-14%	167%	1413%	56%	375%	30%	300%
TOTAL (ton)	4,3	5,4	4,4	2,6	26,4	39,2	181,0	234,7	26%	-19%	-41%	915%	48%	362%	30%	189%

TABLA N° 6 Destino de las importaciones a granel de Oxitetraciclina y de Florfenicol en medicina veterinaria, según base de datos Macroscope, durante el período 2000-2007.

AÑOS	IMPORTACIONES (toneladas)								Total Período
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	
Oxitetraciclina									
Acuicultura	95,9	98,5	45,5	54,5	67,5	81,0	143,4	143,3	729,6
Cerdos + Aves	40,2	30,5	31,1	16,2	0,0	0,0	30,0	0,0	148,0
Sin Discriminar *	26,5	53,0	77,0	140,2	113,2	114,0	131,0	218,8	873,7
Total (ton)	162,6	182,0	153,6	210,9	180,7	195,0	304,4	362,1	1.751,3
Florfenicol									
Acuicultura	0,4	0,7	0,4	1,5	13,7	9,1	57,7	117,0	200,5
Cerdos + Aves	0,0	0,0	0,1	0,0	1,0	0,6	0,2	0,5	2,4
Sin Discriminar *	0,0	0,0	0,1	0,1	9,3	28,1	121,5	115,0	274,1
Total (ton)	0,4	0,7	0,6	1,6	24,0	37,8	179,4	232,5	477,0

*Sin discriminar: Corresponde al total de toneladas por año, importadas por el Laboratorio Centrovét que tiene registro SAG para uso en aves, cerdos y salmónidos, indistintamente.

10. GRÁFICOS.

GRÁFICO N° 1 Toneladas de tetraciclinas importadas a granel a Chile para medicina humana, según base de datos Macroscopic®, durante el período 2000-2007

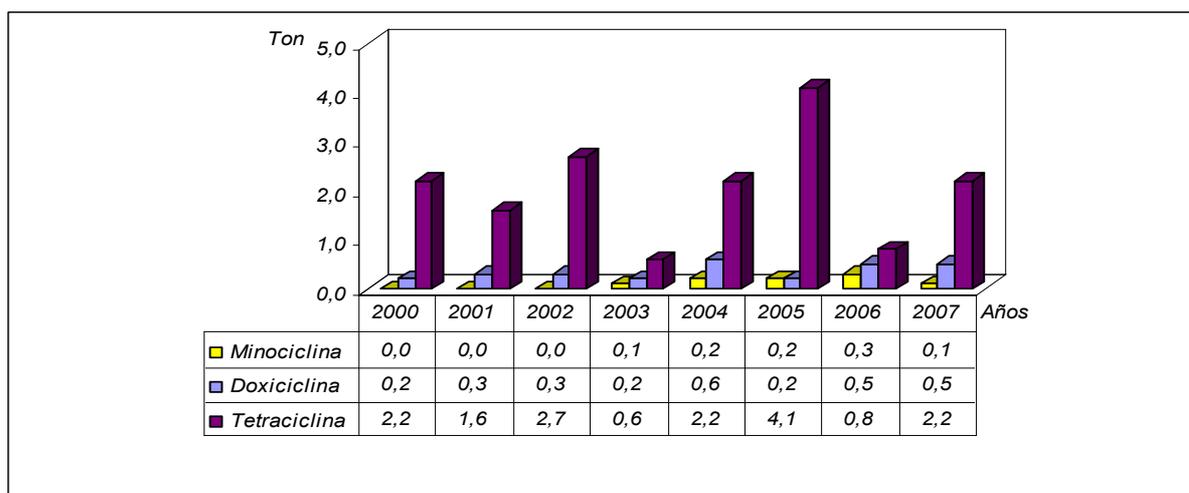


GRÁFICO N° 2 Toneladas de cloramfenicol importados a granel a Chile para medicina humana, según base de datos Macroscopic®, durante el período 2000-2007.

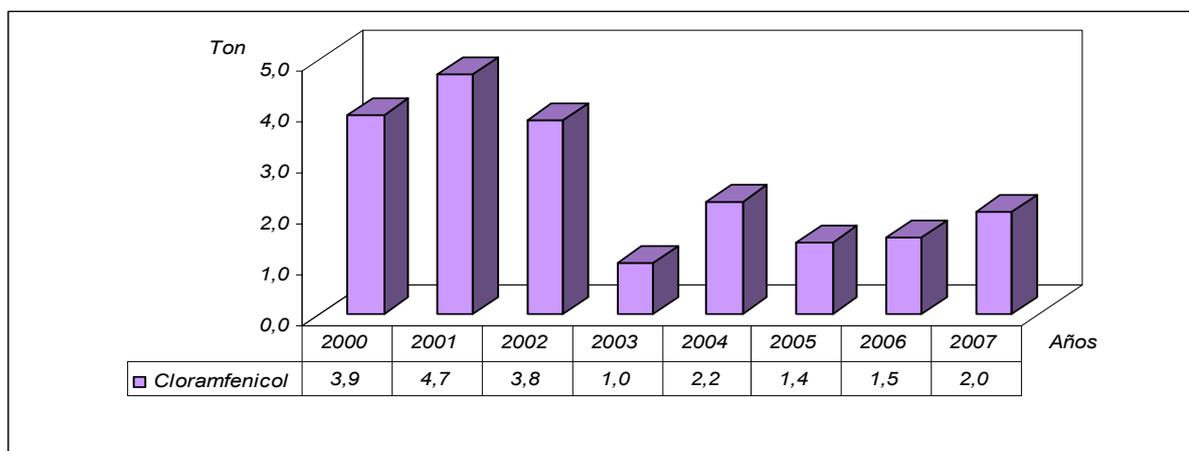


GRÁFICO N° 3 Toneladas de tetraciclinas importadas a granel a Chile para medicina veterinaria, según base de datos Macroscope®, durante el período 2000-2007.

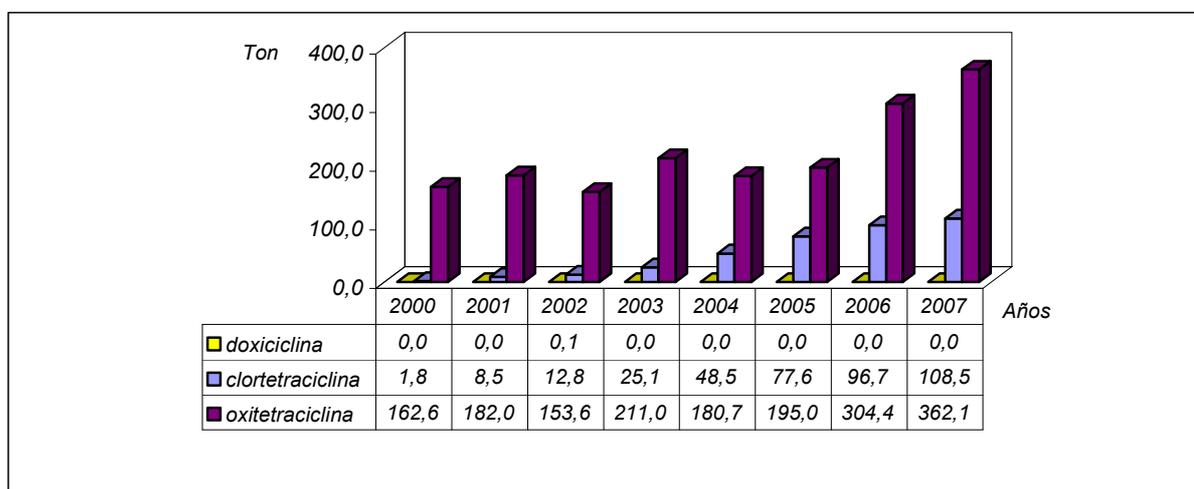


GRÁFICO N° 4 Toneladas de fenicoles importados a granel a Chile para medicina veterinaria, según base de datos Macroscope®, durante el período 2000-2007.

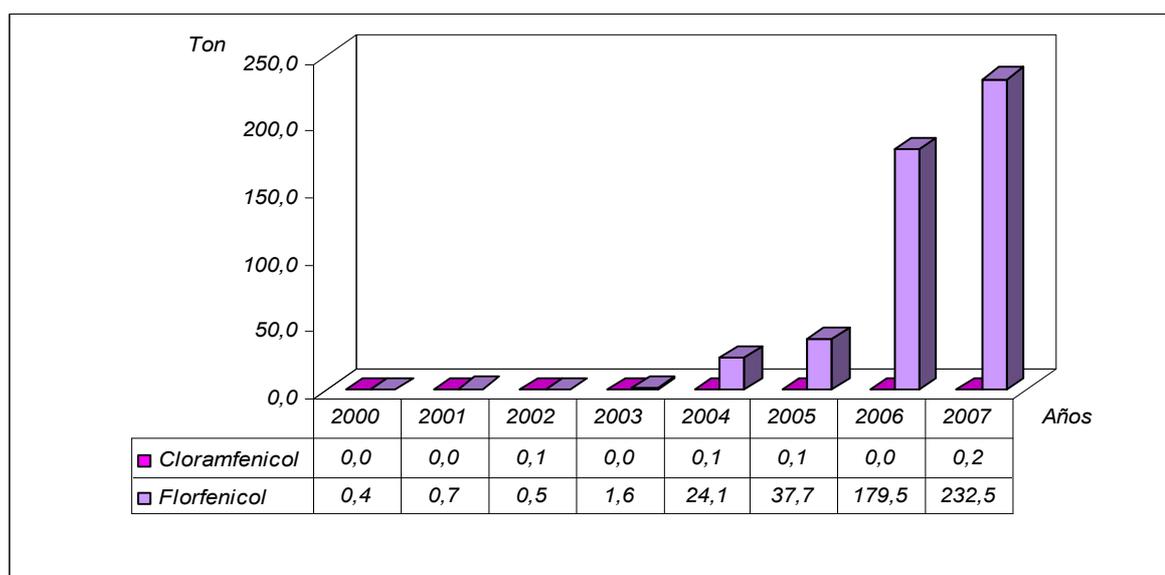


GRÁFICO N° 5 Toneladas de tetraciclinas autorizadas para uso y disposición en Chile, para medicina humana, por el Instituto de Salud Pública, durante el período 2000-2007.

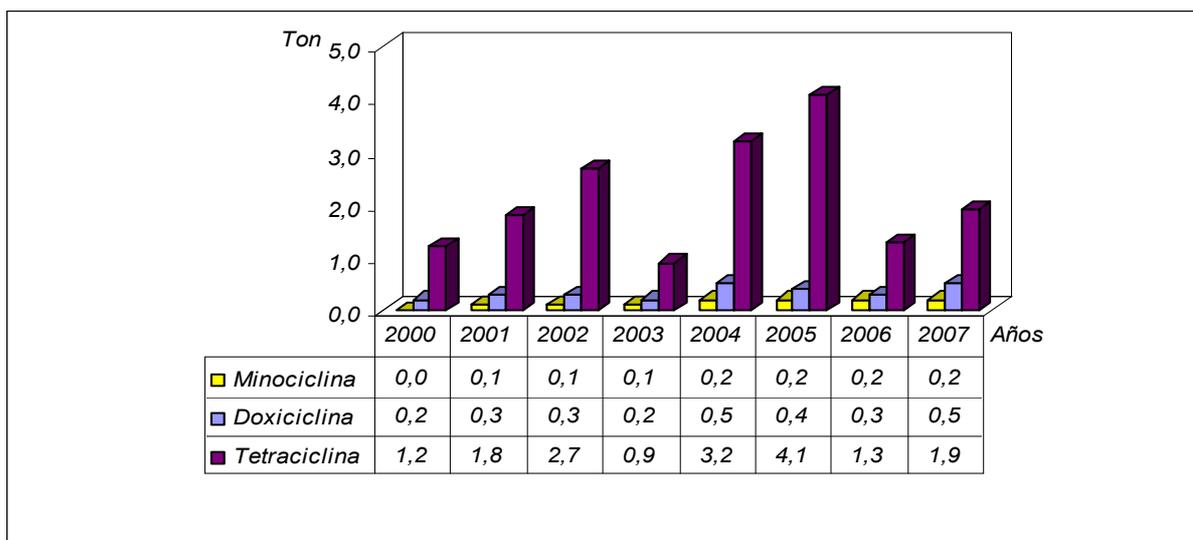


GRÁFICO N° 6 Toneladas de cloramfenicol autorizados para uso y disposición en Chile, para medicina humana, por el Instituto de Salud Pública, durante el período 2000-2007.

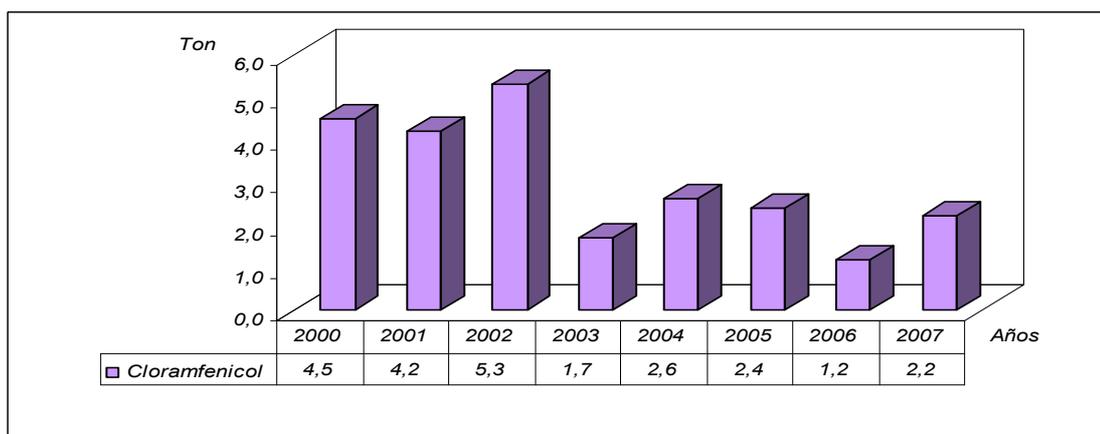


GRÁFICO N° 7 Toneladas de tetraciclinas autorizadas para uso y disposición en Chile, para medicina veterinaria, por el Servicio Agrícola y Ganadero, durante el período 2000-2007.

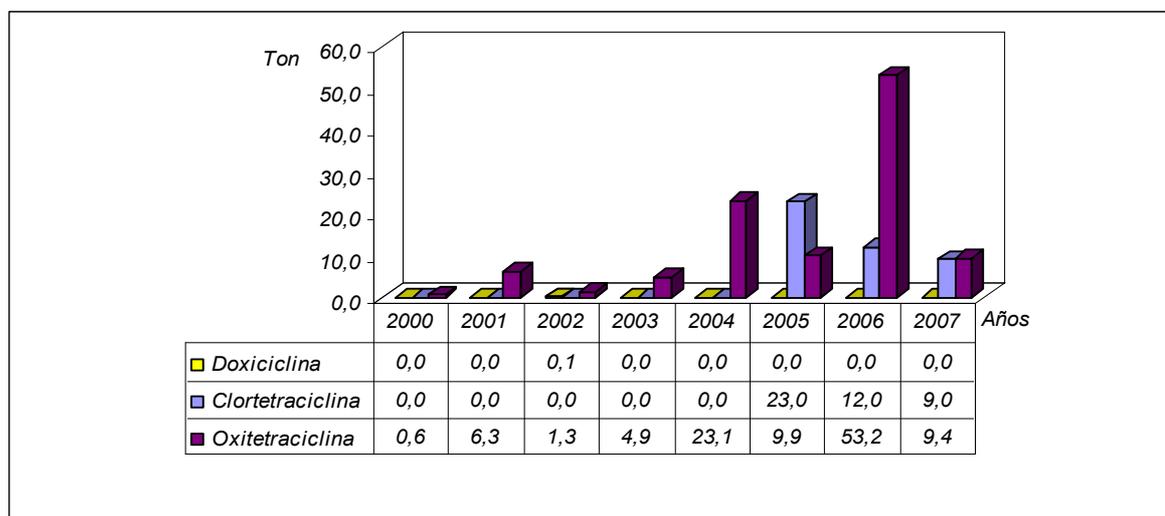


GRÁFICO N° 8 Toneladas de fenicoles autorizados para uso y disposición en Chile, para medicina veterinaria, por el Servicio Agrícola y Ganadero, durante el período 2000-2007.

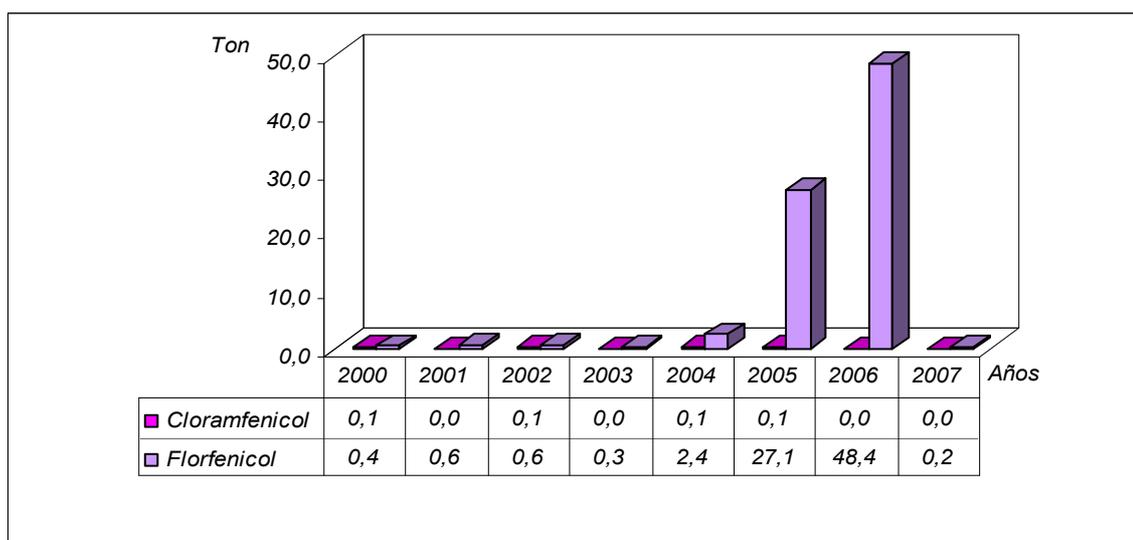
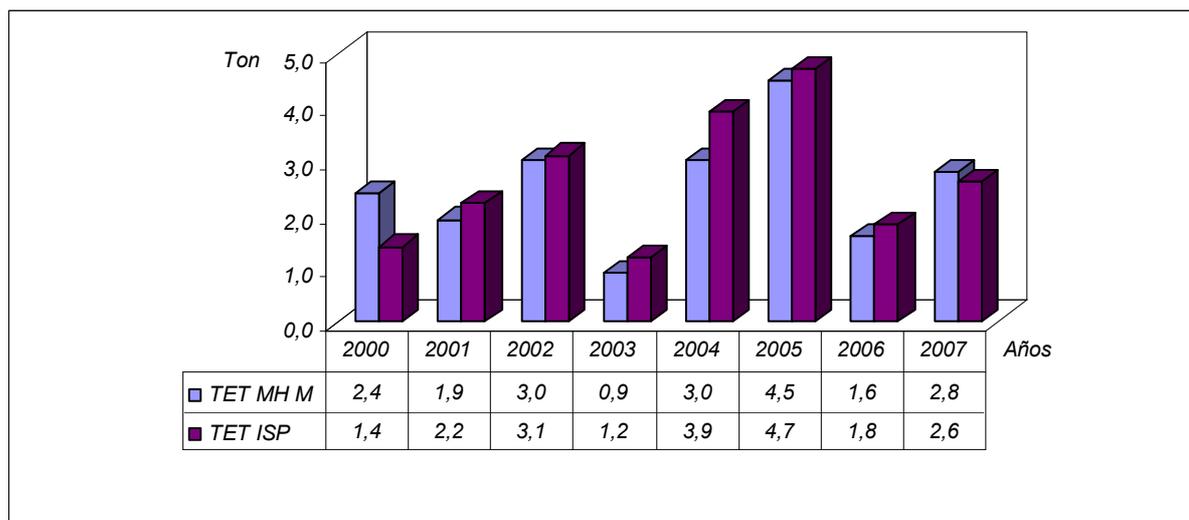


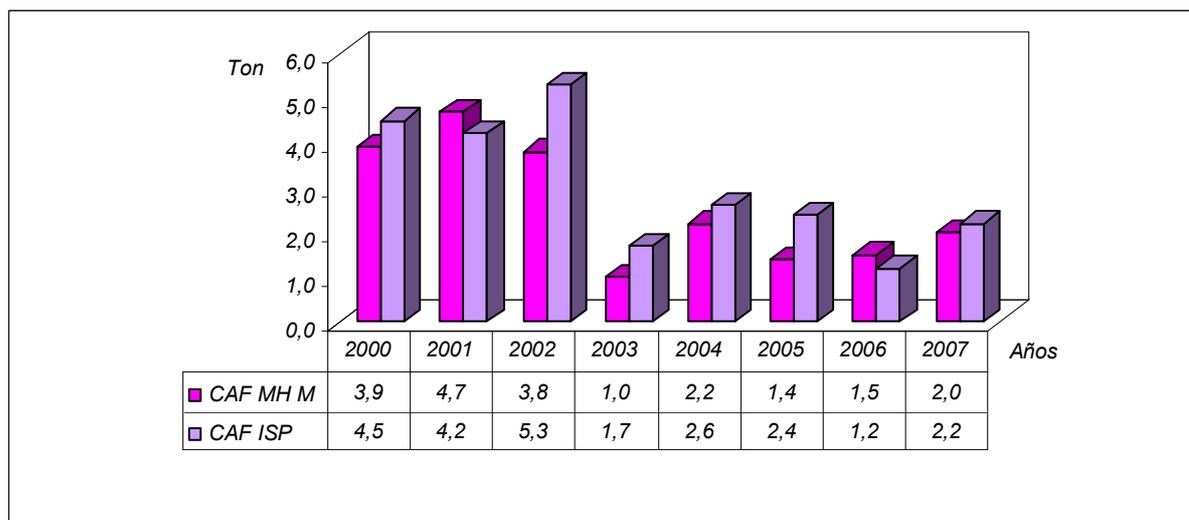
GRÁFICO N° 9 Comparación entre las toneladas de tetraciclinas importadas a granel para medicina humana, según base de datos Macroscopic® y las toneladas de tetraciclina autorizadas para uso y disposición para medicina humana por el ISP, durante el período 2000-2007.



Tet MH M: Total tetraciclinas importadas para medicina humana, según base de datos Macroscopic®.

Tet ISP: Total tetraciclinas autorizadas para medicina humana, por el ISP.

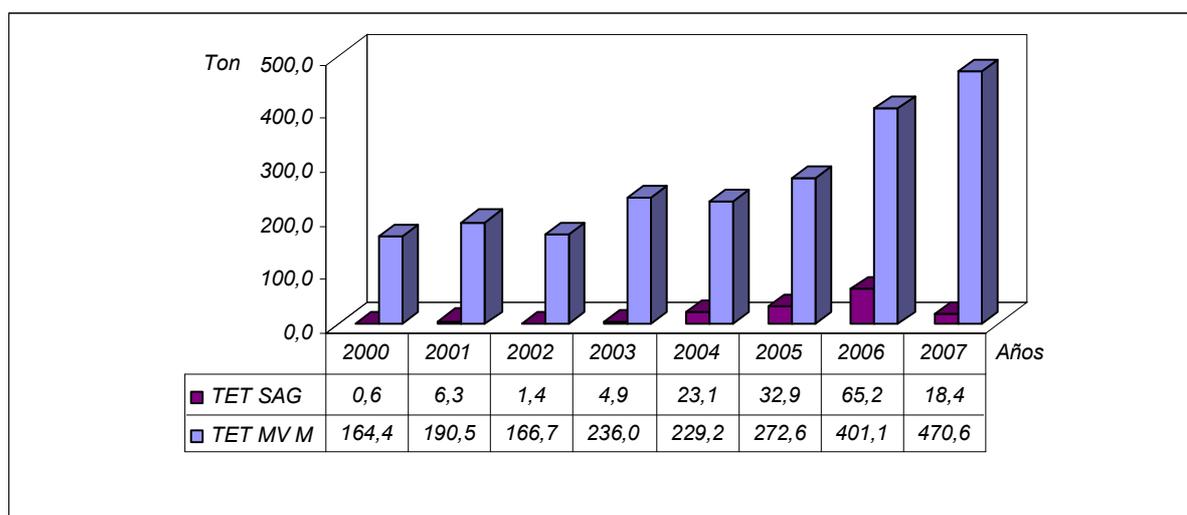
GRÁFICO N° 10 Comparación entre las toneladas de fenicoles importados a granel para medicina humana, según base de datos Macroscopic® y las toneladas de fenicoles autorizados para uso y disposición para medicina humana por el ISP, durante el período 2000-2007.



CAF SM: Total cloramfenicol importado para medicina humana, según base de datos Macroscopic®.

CAF ISP: Total cloramfenicol autorizado para medicina humana por el ISP.

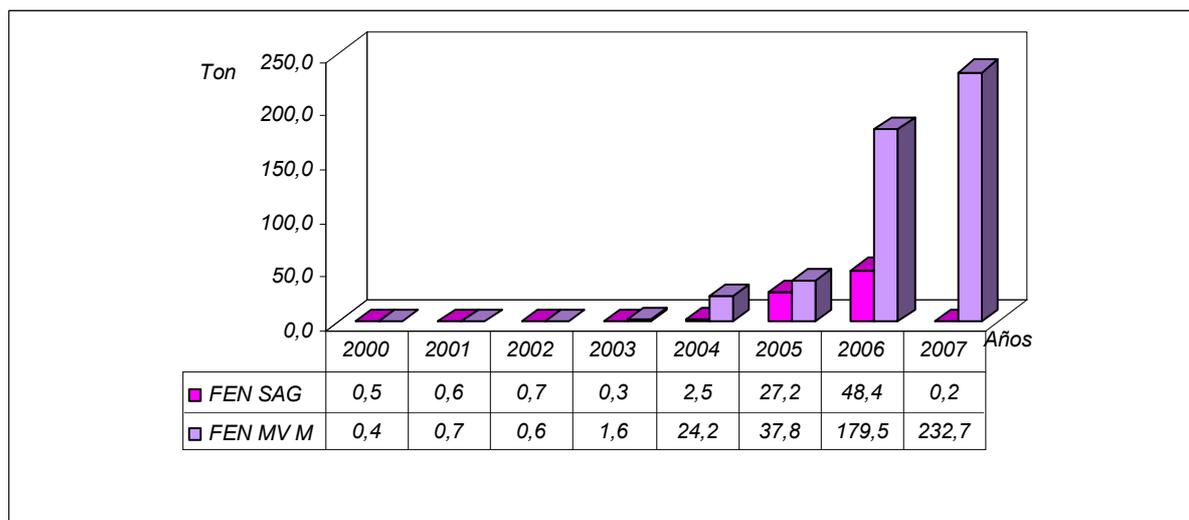
GRÁFICO N° 11 Comparación entre toneladas de tetraciclinas importadas a granel para medicina veterinaria, según base de datos Macroscopic® y las toneladas de tetraciclina autorizadas para uso y disposición para medicina veterinaria por el SAG, durante el periodo 2000-2007.



Tet SAG: Total tetraciclinas autorizadas para medicina veterinaria, por el SAG.

Tet MV SM: Total tetraciclinas importadas para medicina veterinaria, según base de datos Macroscopic®.

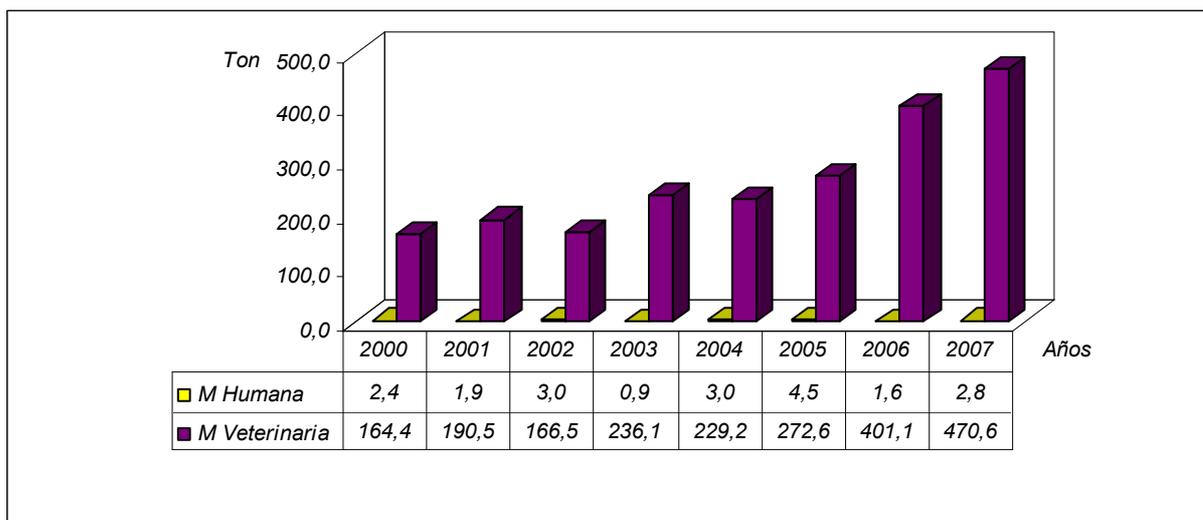
GRÁFICO N° 12 Comparación entre las toneladas de fenicoles importados a granel para medicina veterinaria, según base de datos Macroscope® y las toneladas de fenicoles autorizados para uso y disposición para medicina veterinaria por el SAG, durante el período 2000-2007.



FEN SAG: Total fenicoles autorizados para medicina veterinaria por el SAG.

FEN MV SM: Total fenicoles importados para medicina veterinaria, según base de datos Macroscope®.

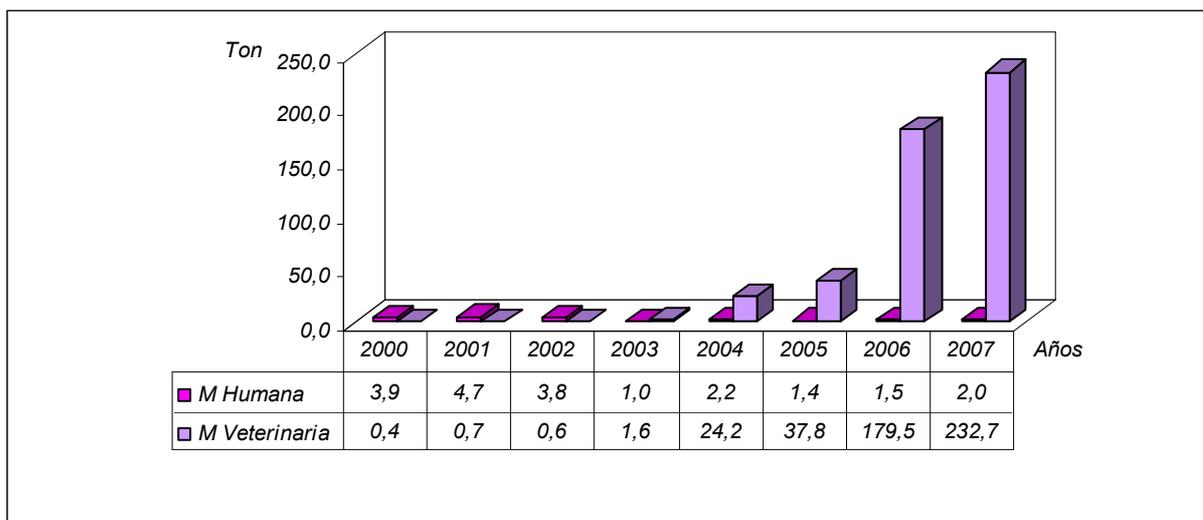
GRÁFICO N° 13 Toneladas totales de tetraciclina importadas a granel, a Chile para medicina humana y medicina veterinaria, según base de datos Macroscopic, en el período 2000-2007.



M. Humana: Tetraciclina, Doxiciclina y Minociclina.

M. Veterinaria: Oxitetraciclina, Clortetraciclina y Doxiciclina.

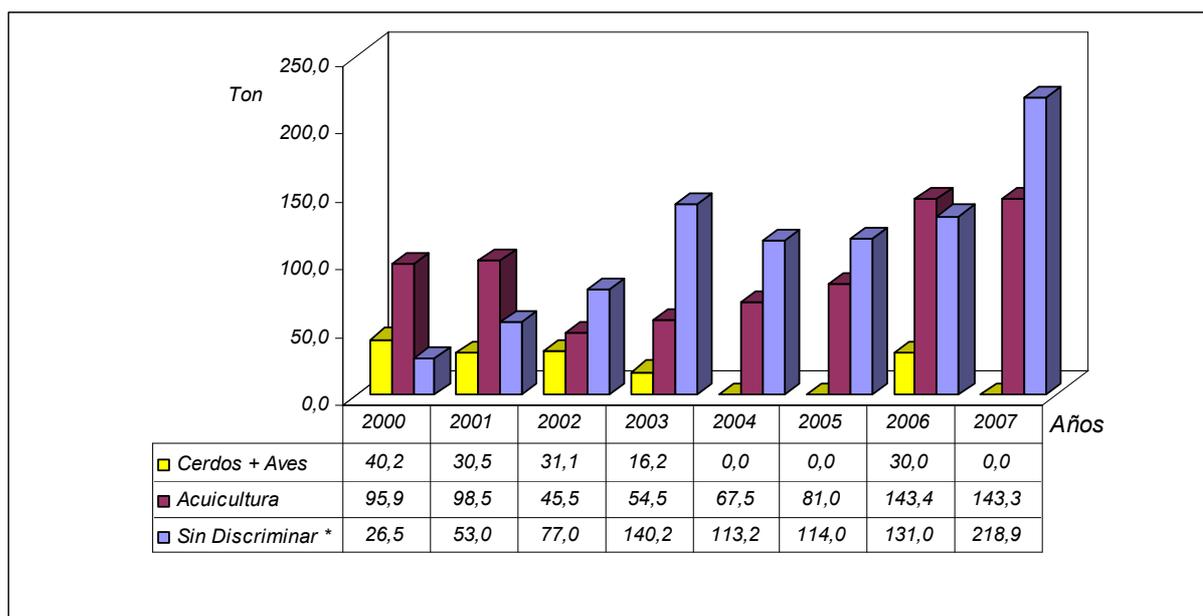
GRÁFICO N° 14 Toneladas totales de fenicoles importados a granel a Chile para medicina humana y medicina veterinaria, según base de datos Macroscope, en el período 2000-2007.



M. Humana: Cloramfenicol.

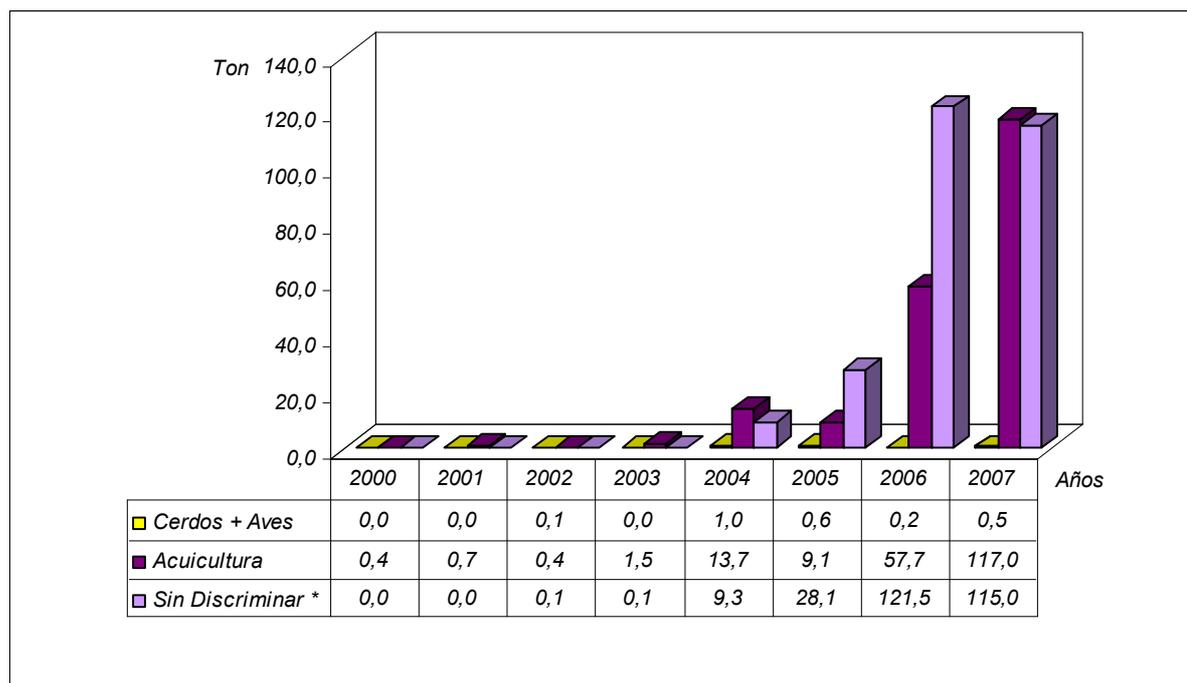
M. Veterinaria: Cloramfenicol y Florfenicol.

GRÁFICO N° 15 Destino de las importaciones a granel de la Oxitetraciclina en medicina veterinaria, según Macroscopic, durante el período 2000-2007.



***Sin discriminar:** Corresponde al total de toneladas por año, importadas por el Laboratorio Centrovét que tiene registro SAG para uso en aves, cerdos y salmónidos, indistintamente.

GRÁFICO N° 16 Destino de las importaciones a granel del Florfenicol en medicina veterinaria, según Macroscope, durante el período 2000-2007.



***Sin discriminar:** Corresponde al total de toneladas por año, importadas por el Laboratorio Centrovvet que tiene registro SAG para uso en aves, cerdos y salmónidos, indistintamente.

11. FIGURAS.

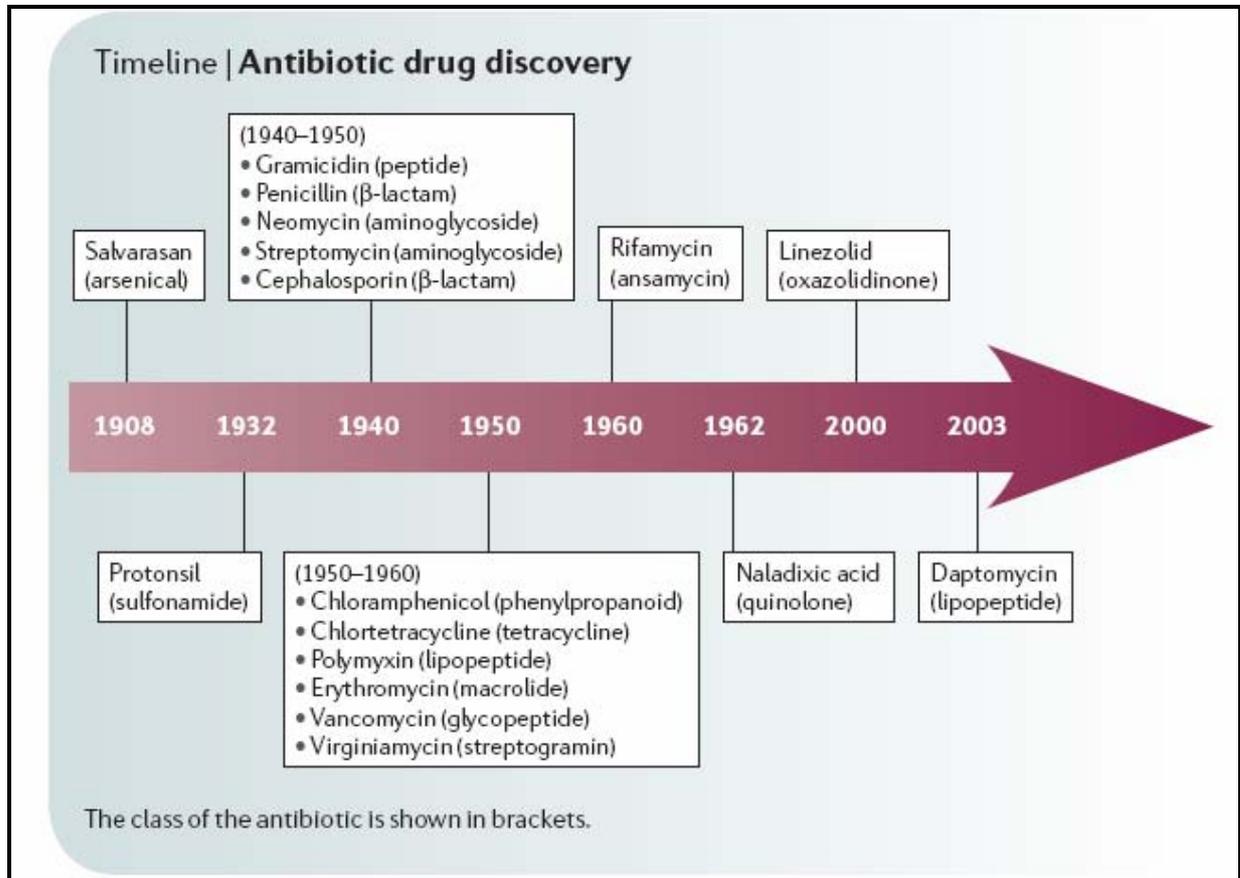


Figura N° 1: Línea de tiempo del descubrimiento de los antibióticos

Fuente: Wright, 2007.

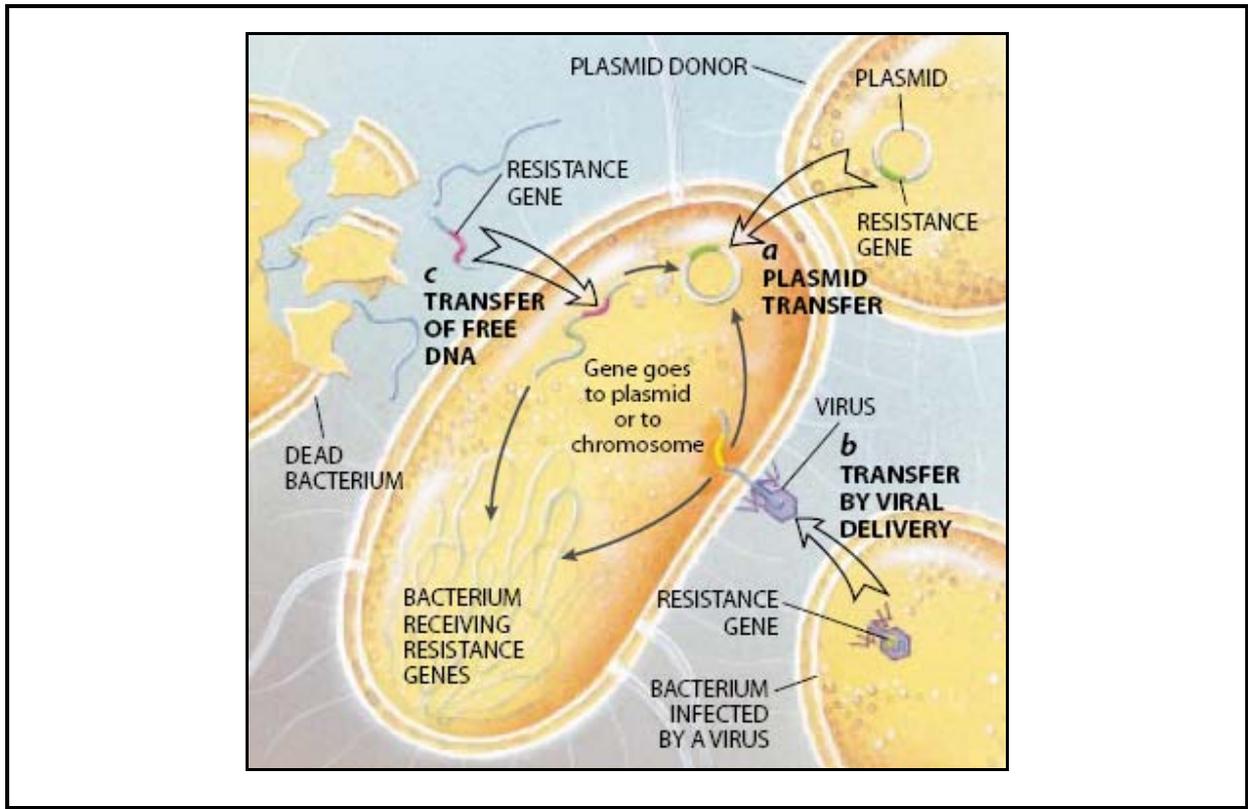


Figura N° 2: Mecanismos de adquisición de resistencia extracromosómica. a. Conjugación: transferencia de genes de resistencia a través de plásmidos desde una célula donante a una célula receptor. **b. Transducción:** un bacteriófago que codifica un gen de resistencia adquirido en una bacteria, lo inyecta 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, 1998a.

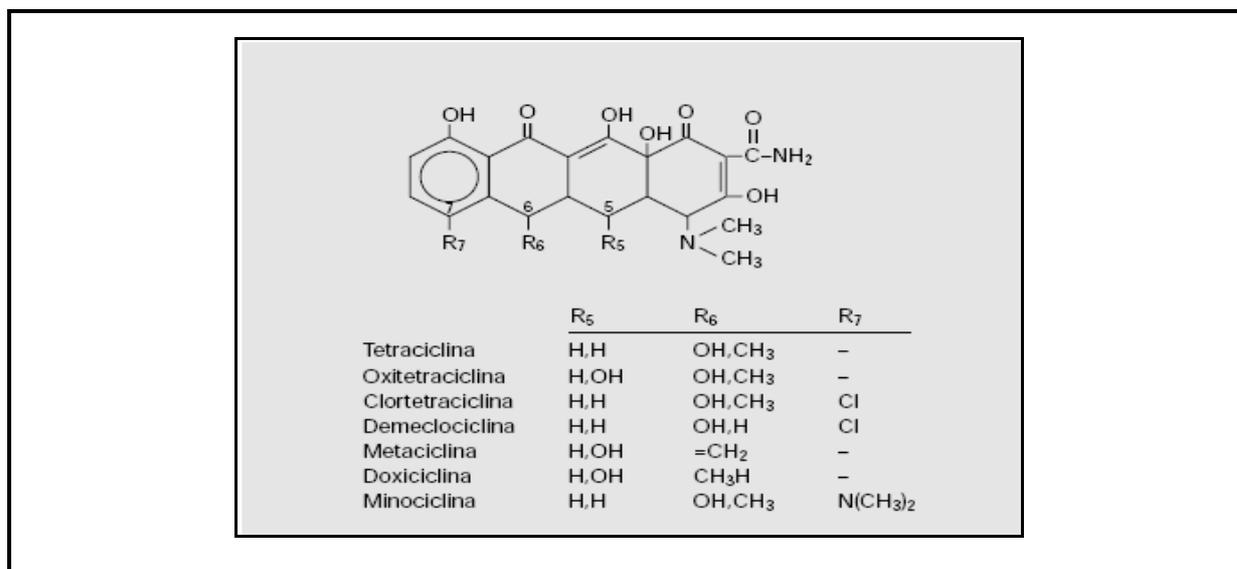


Figura N° 3: Estructura química de los principales miembros de la familia de las tetraciclinas. Se indica en la molécula las posiciones de los sustituyentes para los diferentes antibióticos de este grupo que se muestran en el cuadro.

Fuente: Florez, 1997.

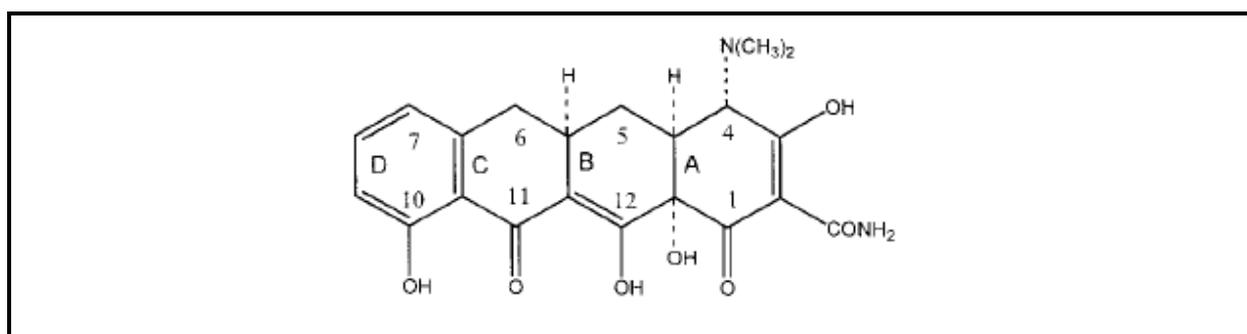


Figura N° 4: Estructura mínima que presenta actividad antibacteriana en una tetraciclina.

Fuente: Chopra y Roberts, 2001.

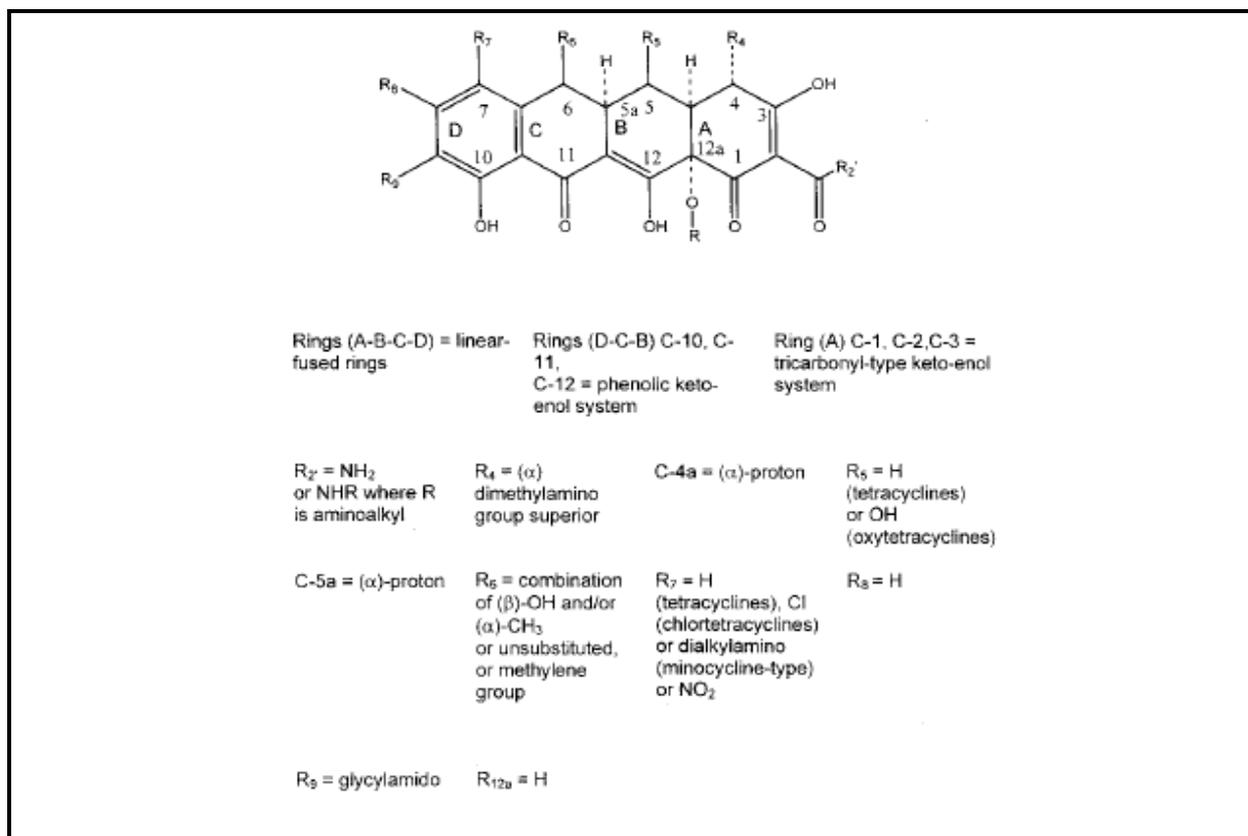


Figura N° 5: Requerimientos estequiométricos y sustituciones para la actividad óptima antibacteriana dentro la familia de las tetraciclinas.

Fuente: Chopra y Roberts, 2001.

	Biodisponibilidad (%)	Unión a proteínas (%)	Aclaramiento renal (ml/min/1,73 m ²)	Semivida (h)	V _d (l)	Recuperación urinaria (%)
<i>De acción corta</i>						
Clortetraciclina	30	47	32	6	100	18
Oxitetraciclina	58	35	99	9	128	70
Tetraciclina	77	65	74	8	108	60
<i>De acción intermedia</i>						
Demeclociclina	66	91	35	12	121	39
Metaciclina	58	90	31	14	79	60
<i>De acción larga</i>						
Doxiciclina	93	93	20	18	50	42
Minociclina	95	76	9	16	60	6

Figura N° 6: Características farmacocinéticas de las tetraciclinas en humanos.

Fuente: Florez, 1997.

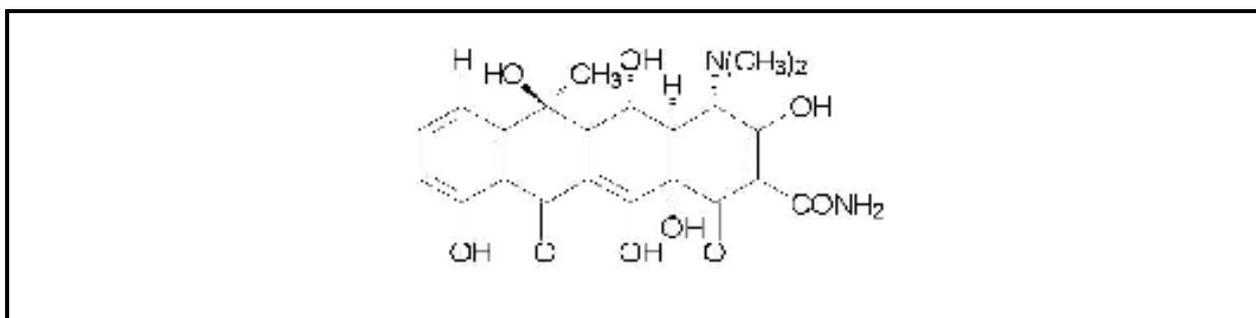


Figura N° 7: Estructura química de la Oxitetraciclina.

Fuente: Miller, 2007.

Specific exporters mediating resistance to chloramphenicol or chloramphenicol/florfenicol							
Group	Gene designation(s)	Bacterial source(s)	Plasmid/transposon/chromosome	% Identity		Database accession no(s).	References
				DNA	AA		
E-1	<i>cmlB, cmlA2</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>	pIP833	83.1–100	83.9–100	AF034958	[135]
	<i>cmlA</i>	<i>Salmonella</i> Typhimurium	Plasmid			AJ487033	[127]
	<i>cmlA5</i>	<i>Escherichia coli</i>	R751 (Tn2000)			AF205943	[126]
	<i>cmlA1</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	pILT-3			AF458080	[129]
	<i>cmlA1</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	RPL11 (Tn1403)			AF313472	[130]
	<i>cmlA4</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	pTK1			AF156486	[128]
	<i>cmlA5</i>	Uncultured bacterium	pSp1			AY115475	[103]
	<i>cmlA6</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Plasmid			AF294653	[131]
	<i>cmlA7</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Chromosome			AJ511268	[132]
	<i>cmlA, cmlA1</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	pR1033:Tn1696			U12338, M64556, AF078527	[123,124]
E-2	<i>cml</i>	<i>Escherichia coli</i>	R26			M22614	[136]
E-3	<i>cmlA</i> -like	<i>Salmonella</i> Typhimurium DT104	Chromosome	95.6–100	87.7–100	AF071555	[140]
	<i>floR</i>	<i>Salmonella</i> Typhimurium DT104	Chromosome			AF118107	[139]
	<i>flo</i>	<i>Salmonella</i> Typhimurium DT104	Chromosome			AJ251806	[143]
	<i>floR</i>	<i>Salmonella</i> Typhimurium DT104	Chromosome			AF261825	[145]
	<i>floR</i>	<i>Salmonella</i> Typhimurium DT104	Chromosome			AY339985	[144]
	<i>flo</i>	<i>Escherichia coli</i>	Plasmid			AF252855	[133]
	<i>floR</i>	<i>Escherichia coli</i>	Plasmid			AF231986	[152]
	<i>floR</i>	<i>Escherichia coli</i>	pMBSF1			AJ518835	[154]
	<i>floR</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	R55			AF332662	[155]
	<i>floR</i>	<i>Vibrio cholerae</i>	Chromosome (SXT element)			AY034138	[157]
	<i>floR</i>	<i>Vibrio cholerae</i>	Chromosome (SXT element)			AY055428	[158]
	<i>pp-flo</i>	<i>Photobacterium damsela</i> subsp. <i>piscicida</i>	pSP92088			D37826	[138]
E-4	<i>fexA</i>	<i>Staphylococcus lentus</i>	pSCFS2			AJ549214	[160]
E-5	<i>cml</i>	<i>Streptomyces lividans</i>	Chromosome			X59968	[161]
E-6	<i>cmlb</i>	<i>Streptomyces venezuelae</i>	Chromosome			U09991	[162]
E-7	<i>cmrA</i>	<i>Rhodococcus rhodochrous</i>	Tn5561	77.5	86.2	AF015087	[164]
	<i>cmr</i>	<i>Rhodococcus fascians</i>	pRF2			Z12001	[163]
E-8	<i>cmr</i>	<i>Corynebacterium glutamicum</i>	pXZ10145	99.9	99.7	U85507	[166]
	<i>cmx</i>	<i>Corynebacterium striatum</i>	pTP10:Tn5564			AF024666	[165]

Figura N° 10: Sistemas de Expulsión específicos que median resistencia a cloramfenicol y florfenicol.

Fuente: Schwarz *et al*, 2004.

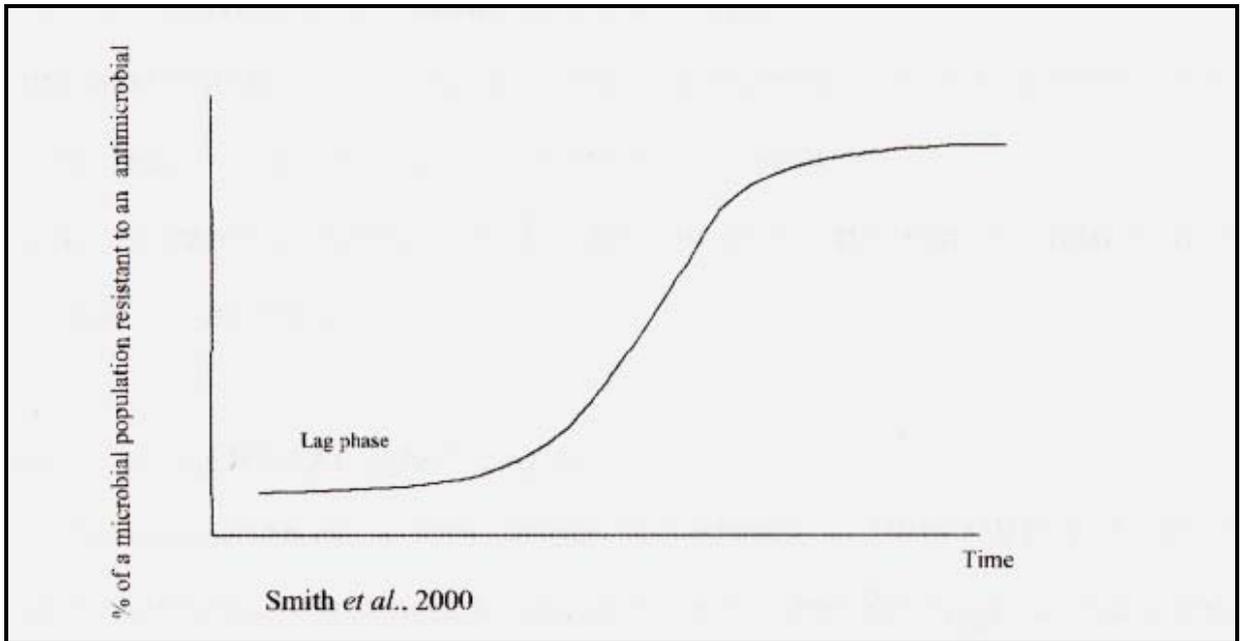


Figura N° 11: Desarrollo de la resistencia a los antimicrobianos en el tiempo.

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

12. ANEXOS.

Gobierno de Chile Ministerio de Salud		SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE USO Y DISPOSICIÓN DECLARACIÓN		ISP INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
PARTE I					
Fecha:		Nº Ref.:			
Código:	4111031				
Avance Total:	<input type="text"/>	Cantidad de Productos:	<input type="text"/>		
Uso exclusivo ISP					
Importador:	<input type="text"/>				
RUT:	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>			
Título:	<input type="text"/>				
RUT:	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>			
Domicilio:	<input type="text"/>				
Fecha Solicitud:	<input type="text"/>				
Proveedor o Fabricador / País:	<input type="text"/>				
Nº de Factura / Año:	<input type="text"/>				
Dirección Dónde se Destina:	<input type="text"/>				
Resolución Rodaga / Año Nº:	<input type="text"/>				
Institución de Emisión:	<input type="text"/>				
Tipo de Establecimiento:	<input type="text"/>				
Certificado de Destinación Aduanera (Nº / Año):	<input type="text"/>				
Institución que otorga el CDA:	<input type="text"/>				
Nº Documento de Embarque:	<input type="text"/>		País de embarque: <input type="text"/>		
Nº de Declaración de Ingreso:	<input type="text"/>		Aduana (de Ingreso): <input type="text"/>		
Documentos Adjuntos:	1. CDA <input type="checkbox"/>	2. Factura(s) <input type="checkbox"/>	3. Certificados de Análisis <input type="checkbox"/>	4. Resoluciones ISP <input type="checkbox"/>	
Al Sr. Director del Instituto de Salud Pública: En conformidad a lo dispuesto en el Art. 3º de la Ley 18.104, solicito se sirva informar favorablemente el uso y disposición de la mercancía que a continuación se indica.					
Demostré que toda la información entregada en la presente solicitud es verdadera y corresponde a la vigencia y autonomía por el Instituto de Salud Pública de Chile.					
Nombre del Representante Legal o Aprobado:			Nombre del Director o Asesor Técnico:		
<input type="text"/>			<input type="text"/>		
Teléfono: <input type="text"/> Fax: <input type="text"/>			Teléfono: <input type="text"/> Fax: <input type="text"/>		
E-mail: <input type="text"/>			E-mail: <input type="text"/>		
_____ Firma			_____ Firma		

ANEXO I a. Imagen del documento revisado en el Instituto de Salud Pública.

Cara anterior.


GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO AGRICULTURA Y GANADERÍA

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

HOY SE RESOLVIO LO QUE SIGUE.

SANTIAGO,

Nº _____ / VISTOS: La Solicitud 369/2002 presentada por LABORATORIOS RECALCINE S.A. de fecha 05.07.2002 con domicilio en AVDA. VICUÑA MACKENNA Nº 1094, SUEÑO, artículo 2º y la Ley 18.161 y los Artículos 42 y 43 del Decreto Nº 139 de 1995 del Ministerio de Agricultura, publicado en el Diario Oficial Nº 15.225 del 25.09.95, y

RESUELVO:

AUTORIZASE la disposición y uso del siguiente producto:

NOMBRE PRODUCTO	REGISTRO Nº
12.196 FRASCOS X 100 ML. FENILBUTAZONA (FENILBUTAKEL)	0052
Internado por LABORATORIOS RECALCINE S.A. Certificado de Destinación Aduanera Nº 3033 de fecha 05.06.2002 otorgado por la barrera AEROPUERTO C.A.M.B.	
Para el producto:	Nº REGISTRO
10.598 FRASCOS X 100 ML. PENICILINA G. PROCAINA/PENICILINA G. BENZATINA (PENI-KEL 15 + 15 I.A.)	0161-B

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

ANOTASE, COMUNIQUESE Y ARCHIVASE

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

Atmng.
DISTRIBUCION
Interesado.
Departamento Protección Pecuaria,
Oficina Metropolitana
08.07.2002

ANEXO Nº II. Documento revisado en el Servicio Agrícola y Ganadero.



GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE AGRICULTURA
SAG

**FORMULARIO PARA SOLICITAR AUTORIZACIÓN DE DISPOSICIÓN Y USO DE
MATERIAS PRIMAS Y PRODUCTOS IMPORTADOS A GRANDEL PRIMARIO
EN CUMPLIMIENTO DE LAS DISPOSICIONES DEL DECRETO N° 25/05 (MINAGRI)**

SRS. SERVICIO AGRICOLA Y GANADERO

Nombre del propietario o Representante Legal:

Nombre del Director Técnico:

Razón Social del Establecimiento:

Ubicación de la bodega de destino:
(Ciudad, calle, número, comuna, teléfono, fax).....

1. Solicito se autorice la Disposición y Uso de las siguientes materias primas – productos importados a granel primario¹.

2. Los productos son los siguientes:

Nombre	N° Reg.SAG Asociado	N° de Categoría ²	Cantidad

¹ Para el caso de materias primas importadas y productos a granel primario, en la columna según N°:

1. Antibacteriano
2. Antifúngicos
3. Antiparasitario
4. Antiinflamatorios
5. Anestésicos
6. Tranquilizantes
7. Otros

Se adjuntan los siguientes documentos:

- Protocolo de análisis del país de origen (original o copia del fabricante o de otra procedencia)
- Copia de factura de la mercancía
- Documento de embarque.

Nombre y Firma Solicitante

Nombre y Firma Director Técnico

² Según la quinta entrega

ANEXO III a

Imagen del documento revisado en el SAG. Cara anterior.



GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE AGRICULTURA
S.A.G.

SE AUTORIZA DISPOSICIÓN Y USO A LOS PRODUCTOS SEÑALADOS ANTERIORMENTE, AMPARADOS POR CDA¹ N°..... e IIPA² N°.....

Nombre y firma
Profesional SAG

..... de de 200....

¹ Comprobado por Profesional del SAG.
² Comprobado por Profesional del SAG.

ANEXO III b Imagen del documento revisado en el SAG. Cara posterior.



ANEXO IV. Imagen del programa de la base de datos MacroScope®, donde se realizaron las búsquedas de las distintas tetraciclinas y fenicoles importados al país, durante el período 2000-2007.

13. ABREVIATURAS.

AMS	American Society for Microbiology.
APUA.	Alliance for the Prudent Use of Antibiotics.
DANMAP	Consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and human in Denmark. The Danish integrated antimicrobial resistance monitoring and research programme.
DNA	Ácido Desoxirribonucleico.
FAO	Food and Agriculture Organization.
FDA	United States Food and Drug Administration.
GICONA	Gestión de información de control nacional
ISP	Instituto de Salud Pública de Chile.
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives.
MINSAL	Ministerio de Salud.
MLRs	Limites de Residuos Máximos.
OIE	World Organization for Animal Health.
OMS	Organización Mundial de la Salud
RNA	Ácido Ribonucleico.
SAG	Servicio Agrícola y Ganadero.
UCIREN	Unidad de Certificación, Internación y Renovación.
USP	Unites States Pharmacopeia
WHO	World Health Organization.

14. GLOSARIO.

Anemia aplástica Es una insuficiencia de la médula ósea para producir suficientes células sanguíneas y todos los tipos de estas células resultan afectados. Puede ser causado por muchas razones. Algunas de estas razones son: genéticas; medio ambiente: tales como radiación, químicos o medicamentos, insecticidas y pesticidas; enfermedades y condiciones: tales como virus, enfermedades inmunes y embarazos.

Biodisponibilidad. La velocidad y el grado de disponibilidad del principio activo de una forma farmacéutica, medida por medio de la curva de concentración-tiempo en la circulación general o su excreción en la orina.

Discrasia sanguínea Se trata de un término muy amplio que designa todo trastorno sanguíneo en el que cualquiera de los constituyentes de la sangre es cualitativa o cuantitativamente anormal. Podemos encontrarnos ante discrasias de las células de la sangre (leucemia, anemia o trombopenia), pero también de cualquiera de los componentes sanguíneos (como ocurre por ejemplo en la hemofilia).

Equivalentes farmacéuticos Productos que contienen la misma cantidad de los mismos principios activos, en la misma forma farmacéutica, que cumplen la misma norma o normas equivalentes y cuya vía de administración es la misma.

Farmacocinética Estudia los procesos que sufre el fármaco en el organismo, desde su introducción hasta su eliminación, es decir lo que le ocurre al fármaco durante su trayectoria por el organismo.

Fármaco Cualquier sustancia presente en un producto farmacéutico que se utiliza para modificar o explorar aparatos fisiológicos o enfermedades en beneficio del receptor. En el presente texto, los términos “fármaco” y “medicamento” se utilizan como sinónimos.

Farmacología Estudio de los medicamentos (fármacos) y sus efectos.

Límite Máximo de Residuos, o MLR Es la máxima cantidad de una molécula permitida en un órgano para asegurar una total inocuidad en los productos destinados al consumo humano y que puede ser distinta según sea el órgano del animal (órgano diana).

Lixiviación Es la disolución preferente de uno o más componentes de una mezcla sólida por contacto con un disolvente líquido.

Medicamento. Cualquier sustancia presente en un producto farmacéutico que se utiliza para modificar o explorar aparatos fisiológicos o enfermedades en beneficio del receptor. En el presente texto, los términos “fármaco” y “medicamento” se utilizan como sinónimos.

Nombre genérico. La denominación aprobada o no patentada de un fármaco, generalmente la denominación común internacional asignada por la OMS.

Poiquilotermo Son los organismos llamados ectotérmicos o “de sangre fría”, que no pueden regular significativamente su temperatura corporal generando calor. Los poiquiloterms se caracterizan porque la temperatura de su cuerpo varía con la del ambiente. Se les llama también animales de "sangre fría". A este grupo pertenecen los animales invertebrados y además los peces, anfibios y reptiles.

Principio activo Es una sustancia con actividad biológica capaz de producir un efecto farmacológico para la prevención y tratamiento de una enfermedad.

Producto farmacéutico. Una forma farmacéutica que contiene uno o más fármacos (medicamentos) y otras sustancias que se añaden durante el proceso de elaboración, con una potencia y forma farmacéutica determinadas.

Residuos de Medicamentos Son todas las sustancias farmacológicamente activas, ya sean principios activos, excipientes o productos de degradación o sus metabolitos, que permanezcan en los productos alimenticios obtenidos a partir de animales a los que se ha administrado el medicamento veterinario de que se trate.

Salud Según la definición de la OMS, es el estado de completo bienestar físico, mental y social y no solamente la ausencia de lesión o enfermedad.

Tiempo de resguardo Es el tiempo que se considera necesario para que un compuesto administrado a los animales por cualquier vía (durante el período y a la dosis recomendados por el fabricante del mismo) esté por debajo de los límites establecidos LMR(o MLRs).

Vigilancia Es el estudio sistemático que comprende la colección, comparación, análisis e interpretación de datos y la difusión de la información obtenida, a aquellos quienes necesitan saber, con el objeto de que una acción pueda ser llevada a cabo.