



Universidad Austral de Chile

Facultad de Ciencias
Escuela de Química y Farmacia

PROFESOR PATROCINANTE: Dr. Humberto Dölz Vargas.

INSTITUTO : Farmacia.

FACULTAD : Ciencias

**“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
2013-2015. 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 PAZ BARRIENTOS SCHAFFELD.

VALDIVIA-CHILE

2016

AGRADECIMIENTOS.

Quiero manifestar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que hicieron posible esta tesis y que me acompañaron en este camino, que, a momentos, se tornó bastante difícil de recorrer:

Un especial agradecimiento a mi profesor patrocinante, el Dr. Humberto Dólz, quien significa una figura importante para mis compañeros y para mí. Muchas gracias por haberme enseñado e inculcado que un profesional, siempre, es quien ama lo que hace. Gracias por manifestar aquél amor y pasión por nuestra carrera con aquella constancia propia de usted. Gracias por depositar su confianza en mí y de haberme alentado constantemente. También quisiera agradecer a mi profesora informante, la Dra. Ana Millanao, quien, sin conocerme, aceptó trabajar conmigo de forma muy comprometida y solidaria, entregándome completa confianza para consultarle cada una de mis dudas, las cuales fueron siempre contestadas de la mejor manera. Muchas gracias a ambos por incluirme en su importante labor como químicos farmacéuticos comprometidos con el bienestar de nuestro país. Muchas gracias por haberme incluido en un excelente grupo de trabajo. Allí aprendí los varios aspectos importantes de nuestra carrera: el amor por nuestra carrera, la humildad, la constancia y el compromiso.

A mi profesor, el Dr. Alejandro Jerez, quien aceptó amablemente ser informante en esta tesis y quien ayudó a gestionar el financiamiento de la misma.

A Claudio, compañero que cooperó activamente en la realización de nuestro trabajo, compartiendo datos de importancia de su propia tesis y gestionando las solicitudes de información en el ISP y SAG.

A mi querida familia, padres y hermanos, sobrina, cuñada, por apoyarme siempre, por haber sido el pilar fundamental para conseguir realizar mis mayores metas. Gracias por haberme alentado y haberme inculcado que cada esfuerzo trae sus frutos. Gracias por haber creído en mí. Gracias por su confianza.

A mis mejores amigos, Daniela y Jaime, por haberme acompañado en este largo camino y por haberme prestado su ayuda desinteresadamente, siempre cuando la necesité.

A Francisca y Andrea, por haber hecho de mi estancia en Valdivia un gusto. Gracias por haberme acogido, acompañado y haberme hecho sentir en familia.

ÍNDICE.

1	RESUMEN.....	1
2	SUMMARY.....	2
3	INTRODUCCIÓN.....	3
3.1	Generalidades acerca de quinolonas y fluoroquinolonas.	15
3.2	Clasificación y actividad de quinolonas y fluoroquinolonas.	16
3.3	Dianas de las quinolonas.	17
3.4	Mecanismo de acción de las quinolonas y fluoroquinolonas.	17
3.5	Mecanismos de resistencia bacteriana hacia quinolonas y fluoroquinolonas.	19
3.6	Farmacocinética de las quinolonas y fluoroquinolonas en humanos.	21
3.7	Indicaciones de las quinolonas y fluoroquinolonas.....	21
3.8	Efectos Adversos y contraindicaciones de las quinolonas y fluoroquinolonas.....	23
3.9	Uso de quinolonas y fluoroquinolonas en el sector productivo y su problemática a nivel de salud pública.	23
3.9.1	Uso inadecuado y excesivo de quinolonas en el sector productivo acuícola en Chile.....	24
3.9.2	Impacto ambiental del uso de quinolonas y fluoroquinolonas en el sector acuícola.	27
3.10	Hipótesis del estudio.	29
3.10.1	Antecedentes seleccionados que fundamentan la hipótesis del trabajo.	29
4	OBJETIVO GENERAL Y OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	34
4.1	Objetivo General.	34
4.2	Objetivos Específicos.....	34
5	MATERIAL Y MÉTODOS.	35

5.1	Fuentes de Información.....	35
5.1.1	Autorización de Uso y Disposición.....	35
5.1.2	Importaciones.....	37
5.2	Procesamiento y presentación de datos.....	38
5.3	Presentación de los resultados.....	39
6	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	40
6.1	Quinolonas y Fluoroquinolonas autorizadas para uso y disposición en medicina veterinaria por el SAG.....	42
6.2	Datos obtenidos de quinolonas y fluoroquinolonas autorizadas para uso y disposición en medicina humana por el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP).	46
6.3	Datos obtenidos del sistema DATASUR.	47
6.3.1	Quinolonas y fluoroquinolonas importadas al país, según sistema DATASUR.	47
6.3.2	Quinolonas y fluoroquinolonas importadas al país para uso en medicina humana, según sistema DATASUR, período 2013-2015.....	50
6.3.3	Quinolonas y fluoroquinolonas importadas al país para uso en medicina veterinaria, según sistema DATASUR, período 2013-2015.....	51
6.4	Comparación entre las importaciones y las autorizaciones de uso y disposición de quinolonas y fluoroquinolonas empleadas en medicina humana.	56
6.5	Comparación de las toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas importadas para medicina humana y para medicina veterinaria, según DATASUR, durante el período de 2013-2015.....	58
6.6	Análisis y discusión de los porcentajes de variación de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas, obtenidas en el sistema DATASUR, durante el período 2013-2015.	61
7	CONCLUSIONES.....	69
8	REFERENCIAS.....	70

9	TABLAS.....	79
10	GRÁFICOS.....	85
11	FIGURAS.....	92
12	ANEXOS.	96
13	ABREVIACIONES.....	109

1. RESUMEN

Las quinolonas (Q) y fluoroquinolonas (FQ) son antimicrobianos importantes en el tratamiento de enfermedades infecciosas del hombre. En Chile estos antimicrobianos son empleados en medicina y en veterinaria, sin tener en consideración las recomendaciones de organismos internacionales para el resguardo de la salud pública y la contención de la resistencia antimicrobiana.

El principal objetivo de nuestro estudio fue caracterizar el arsenal farmacológico de quinolonas y fluoroquinolonas importadas al país durante el período 2013-2015 y conocer los sitios de uso y el marco regulatorio correspondiente. Para ello se revisaron los datos de las importaciones del sistema DATASUR. Posteriormente, invocando la Ley de Transparencia se solicitaron las autorizaciones de uso y disposición para medicina en el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) y para veterinaria en el Servicio Agrícola y Ganadero (SAG). Lamentablemente, no se pudo obtener la información correspondiente a medicina veterinaria, ya que el SAG no entregó esta información. En el período considerado, se importaron al país un total de 148,8 toneladas de Q y FQ, de las cuales 78 toneladas correspondieron a importaciones para uso en medicina y 70,8 toneladas correspondió a importaciones para uso en veterinaria. El ISP autorizó el 93,8% (73,2 toneladas) de las Q y FQ importadas para medicina humana. De las Q y FQ para uso en medicina, el ciprofloxacino fue la FQ que más se importó, alcanzando 59,2 toneladas. De las Q y FQ para uso veterinario, enrofloxacin fue la FQ que más se importó, con 43,2 toneladas. De las Q, ácido oxolínico alcanzó 1 tonelada. El uso mayoritario de ambos productos es en avicultura, ganadería, salmonicultura, entre otros. La segunda FQ que en mayor cantidad fue importada, fue flumequina, alcanzando 25,7 toneladas. Esta FQ se utiliza sólo en salmonicultura.

Contrariando las normas internacionales, en Chile, norfloxacino (FQ) y ciprofloxacino (FQ) están autorizadas para ser utilizadas en medicina y en veterinaria, además, las cantidades importadas de Q y FQ para uso en veterinaria y en medicina humana son similares. Estos resultados constituyen evidencia concluyente de que Chile no está siguiendo recomendaciones internacionales acerca del uso de las Q y FQ y, además, ponen de manifiesto la urgente necesidad de que las autoridades de salud controlen y regulen la totalidad de los antibacterianos importados, por el impacto que su uso causa en la salud pública y en el medioambiente.

2. SUMMARY

Quinolones (Q) and fluoroquinolones (FQ) are important antimicrobial in the treatment of human infections. In Chile these antimicrobial are used in human and veterinary medicine, without consideration of the recommendations of international organizations to preserve the public health and the containment of antimicrobial resistance. An example is the fact that in our country, it is not known if they are used correctly, prudently and rational mode.

The main objective of our study was to characterize the pharmacological arsenal of quinolones and fluoroquinolones imported by our country during the period of 2013-2015 and find out the places where they are used and the corresponding regulatory frame.

The import data of the DATASUR system was consulted and analyzed. The approvals of use and disposal for medicine uses were requested using the Transparency Law, and then checked in the Chilean Public Health Institute (ISP), for veterinary use in the Agricultural and Cattle Service (SAG). Regrettably, we couldn't obtain the information of the approvals of use and disposal for veterinary uses during the period of 2013-2015, because the SAG declined to provide this information.

In the period studied, a total of 148.8 tons of Q and FQ was imported, of which 78 tons were for medical use and 70.8 tons were for veterinary use. 93.8% of the tons of Q and FQ imported for human medicine were authorized for use and disposal by the ISP (73,2 tons). Of the Q and FQ for medical use, ciprofloxacin was the most imported FQ, reaching 59.2 tons. Of all Q and FQ for veterinary use, enrofloxacin was the most imported FQ, reaching 43.2 tons. Among the Q, the oxolinic acid reached 1 ton. Both products were mainly used in poultry and livestock farming, and salmon farming, among others. The second most imported FQ was flumequine, which reached 25.7 tons. This FQ is used in salmon farming.

In opposition to international norms, in Chile, norfloxacin (FQ) and ciprofloxacin are authorized for use in human and veterinary medicine. The results show that the amounts of Q and FQ imported for veterinary use are very similar than those imported for medical use. These results are conclusive evidence that the international recommendations for the use of Q and FQ are not followed in Chile and highlight the urgent need for the health authorities to establish control and regulation of all antibacterial products imported by the country, because of the impact that its use has on public health and the environment.

3. INTRODUCCIÓN

La historia de la microbiología revela que su comienzo fue el resultado de la búsqueda de soluciones para problemas sociales y económicos que aquejaban principalmente a Francia y Alemania en las décadas de 1930 y 1940. Fue alrededor de esos años que se realizó la introducción de los antibacterianos como armas terapéuticas en medicina. La introducción de la terapia antimicrobiana transformó dramáticamente y positivamente la evolución de las enfermedades bacterianas, con repercusiones sociales y económicas (Millanao *et al*, 2011). La terapia antimicrobiana comenzó en los años treinta con la síntesis de las sulfonamidas y el descubrimiento de antibióticos derivados del *Actinomycetes* en los inicios de los años 40 (Sylver, 2012). La penicilina fue descubierta por Fleming a finales del mes de septiembre del año 1928, luego de que un cultivo de estafilococos fuese contaminado con un hongo que más tarde sería identificado como *Penicillium notatum*. Fleming en esos años, ya describía que la penicilina es activa frente a algunos microorganismos y sugirió la posibilidad de su uso terapéutico, sin embargo, esto no se llevó a cabo hasta 1941, cuando un equipo de investigadores de Oxford, liderados por H. Florey y E. Chain, hicieron pruebas en un grupo de enfermos graves, los cuales fueron tratados con penicilina y curados satisfactoriamente (González *et al*, 2007). Con la aparición y uso de la penicilina, en 1941 se inició la “Época Dorada de los Antibióticos” (Andrade *et al*, 2006). Este éxito, junto con el obtenido posteriormente por Fleming en un paciente con meningitis estreptocócica, hizo aumentar extraordinariamente la presión científica, social y política para la producción industrial de la penicilina, que se logró satisfactoriamente el año 1944 (González *et al*, 2007). No obstante, a través de los años se ha observado la aparición de resistencia a los antibióticos debido a distintas razones, entre las cuales está el proceso evolutivo de las bacterias en respuesta al uso generalizado de los antimicrobianos a través de los años, la globalización, la cual ha permitido el acceso de microorganismos a distintos lugares del mundo y el uso excesivo y muchas veces innecesario de antimicrobianos (Michael *et al*, 2014).

Los antimicrobianos, por ende, se transformaron rápidamente en medicamentos esenciales para la salud humana y animal, ya que, si las infecciones bacterianas no se tratan con prontitud y eficacia, pueden cursar con alta morbilidad y mortalidad. A pesar del impacto positivo que trajo consigo la inserción de la terapia antimicrobiana en el tratamiento de infecciones, en el presente se sabe

que el uso de antimicrobianos en seres humanos, en animales de alimento y en la horticultura se asocia a la aparición de bacterias resistentes a estos fármacos. Las infecciones por bacterias patógenas resistentes exigen un tratamiento más difícil y caro, por consiguiente, la resistencia a los antimicrobianos es un problema para la salud pública y sanidad animal, así como una carga económica (WHO, 2008). El presidente Barack Obama encabezó la realización de un Plan de Acción Nacional para combatir bacterias resistentes a los antibióticos, de esta forma se proporcionó una hoja de ruta para guiar a la nación de Estados Unidos ante el aumento de este fenómeno que ha generado grandes desafíos en salud pública. Este Plan de Acción Nacional tiene como objetivos, principalmente, reducir la aparición de bacterias resistentes y evitar su propagación, fortalecer los esfuerzos de vigilancia nacionales en salud para combatir la resistencia. Asimismo, fortalecer el desarrollo y uso de pruebas de diagnóstico rápidas e innovadoras para la identificación y caracterización de bacterias resistentes, acelerar la investigación básica y aplicada para el desarrollo de nuevos antibióticos, terapias y vacunas, mejorar la colaboración internacional y capacidades de prevención de la aparición de resistencia a los antibacterianos, vigilancia, control y desarrollo de antibióticos (*White House*, 2015). Hoy en día el uso de antibióticos, combinado con mejoras en el saneamiento, la vivienda y la nutrición, junto con el advenimiento de los programas de vacunación generalizada, han dado lugar a una notable disminución de enfermedades infecciosas que antes eran comunes y aniquilaban a poblaciones enteras, como por ejemplo “la peste”, la tos ferina, la poliomielitis y la escarlatina (WHO, 2000 a). Cabe señalar que los antimicrobianos, entre ellos quinolonas y fluoroquinolonas, actualmente no son sólo utilizados para el tratamiento en infecciones del humano o animales, también son utilizados en sectores de agricultura, acuicultura y forestales. Además de lo anterior, otra aplicación de los antimicrobianos es en la ingeniería genética, donde se utilizan como marcadores genéticos, siendo herramientas esenciales en la dilucidación de las funciones celulares en la que ellos intervienen y algunos antimicrobianos también son de gran beneficio para la terapia en contra del cáncer (Pratt *et al*, 1981; Barrientos, 2006).

En el contexto del desarrollo de la terapia antimicrobiana, el descubrimiento y aparición de las quinolonas en la década del sesenta y más tarde la aparición de las fluoroquinolonas, ha sido un paso importante en el desarrollo la terapia antimicrobiana debido al amplio espectro de actividad de estos compuestos y su uso para tratar una gran variedad de infecciones bacterianas que amenazan

la vida. Además de su amplio espectro de actividad, se debe agregar que este tipo de antimicrobianos poseen una baja incidencia de efectos adversos, los cuales remiten al suspender el tratamiento. Las quinolonas, además, poseen un mecanismo de acción que es único, ya que actúan inhibiendo la síntesis de DNA de la bacteria, siendo su blanco la topoisomerasa II. Esta enzima sólo se encuentra en el DNA bacteriano y no en las células eucariotas humanas, esto debido a diferencias en las subunidades de su estructura (Cué *et al*, 2005). El primero de estos compuestos fue el ácido nalidíxico, aislado en 1962 por Lesher y colaboradores (Lesher *et al*, 1962).

Como ya se señaló, la aparición y descubrimiento de quinolonas y fluoroquinolonas fue un gran paso en el contexto del desarrollo de la terapia antimicrobiana, ya que su espectro, mecanismo de acción y estructura química les confieren excelentes propiedades como antimicrobianos para el tratamiento de infecciones complicadas y resistentes. Los primeros compuestos que salieron al mercado presentaban actividad en contra de bacterias Gram negativo, sin embargo, con la aparición de las fluoroquinolonas su actividad fue ampliada a bacterias Gram positivo como estafilococos y además en contra de *Pseudomonas aeruginosa*. Debido a su espectro y mecanismo de acción, las quinolonas y fluoroquinolonas comenzaron a ser utilizadas de una forma muy efectiva en el tratamiento de infecciones urinarias, ejerciendo su efecto bactericida en microorganismos como enterobacterias y *P. aeruginosa*, bacterias resistentes a betalactámicos, aminoglucósidos y trimetoprim. También comenzaron a utilizarse en enfermedades de transmisión sexual, como las causadas por cepas resistentes de *Neisseria gonorrhoeae*. En la actualidad cada vez es más generalizado el uso de quinolonas y fluoroquinolonas en infecciones del tracto respiratorio superior e inferior y tienen buena actividad en contra de bacilos Gram negativo, como por ejemplo *H. influenzae*, *Moxarella catarrhalis*, *Legionella*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *E. coli* y además *S. aureus*. En el tratamiento de infecciones gastrointestinales, están indicadas para el tratamiento de fiebres entéricas causadas por bacterias como *E. coli*, *Clostridium difficile*, *Campylobacter pylori*, *Yersinia enterocolítica*, *Salmonella*, entre otras. Además de las indicaciones ya mencionadas, las quinolonas y fluoroquinolonas han sido utilizadas para tratar infecciones de partes blandas y piel, osteomielitis, tuberculosis, endocarditis, etc (Cué *et al*, 2005).

Los antibióticos de amplio espectro, como quinolonas y fluoroquinolonas, juegan un rol importante en el tratamiento de infecciones bacterianas graves, especialmente en el tratamiento de

infecciones intrahospitalarias y en bacterias que poseen multirresistencia. Actualmente la resistencia también está reduciendo la efectividad de antibióticos como fluoroquinolonas.

Luego de haber logrado reducir de forma importante la morbimortalidad causada por infecciones en humanos y animales antes de la aparición de la terapia antimicrobiana, actualmente la humanidad se enfrenta a otra crisis. Enfermedades que fueron curables por varias décadas, como por ejemplo gonorrea y la fiebre tifoidea, se volvieron rápidamente difíciles de tratar, además de que viejos asesinos como la tuberculosis y la malaria ahora están armados de la creciente e impenetrable resistencia a los antimicrobianos. La resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno biológico natural, pero se convierte en un problema significativo para la salud pública cuando se multiplica por causa de la utilización incorrecta y descuido humano. La resistencia de las bacterias a los antimicrobianos es el indicio más claro de que no se ha enfrentado seriamente la amenaza de las enfermedades infecciosas. El valioso arsenal terapéutico para el tratamiento de infecciones ya no cuenta con la misma efectividad que en un principio, debido a que a lo largo de los años ha existido gran abuso por parte de países desarrollados y mal uso por parte de países en desarrollo. Esta utilización no racional de los potentes antibióticos actuales está dando lugar a una pérdida de efectividad de estos medicamentos, lo cual podría hacernos regresar a la era anterior a los antimicrobianos (WHO, 2000 a).

La resistencia expresada por las bacterias corresponde a un proceso biológico natural relacionado directamente con su capacidad de adaptación y selección de especies, lo cual también está relacionado con el fenómeno de la evolución. La introducción de antibacterianos por el hombre hacia las bacterias, ha generado una importante intervención en el equilibrio delicado y frágil que debiera existir entre los microorganismos y su medio ambiente, por lo tanto, la presencia del antimicrobiano aniquila a las bacterias sensibles y favorece la persistencia de aquellas que son insensibles a él (Cabello, 2004; Barrientos, 2006). La combinación de uso, mal uso y abuso de estos fármacos, en distintos ecosistemas, ha favorecido al acelerado surgimiento de diferentes cepas de bacterias patógenas multirresistentes. El uso de los antibacterianos selecciona los microorganismos resistentes y que, a su vez, pueden transmitir tal condición a otro microorganismo, esto trae como consecuencia un problema ecológico y de salud pública. Esta situación no ocurre con el resto de los medicamentos, por cuanto su efecto terapéutico sólo afecta al individuo que lo recibe. Tal diferencia fundamental, le confiere al antibacteriano una dimensión

social y global que no puede ni debe ser soslayada, determinando que las autoridades de salud en todo el mundo deban controlar, regular y vigilar su uso (WHO, 2000 a; Barrientos, 2006).

Con respecto a la terapéutica antimicrobiana, definida como un procedimiento que consiste del tratamiento de las infecciones producidas por bacterias mediante el uso fármacos denominados antibióticos. Técnicamente, los antibióticos son producidos por otros microorganismos como hongos, actinomicetos y bacterias, por ende, son de origen natural. En el tratamiento de infecciones producidas por bacterias también se utilizan sustancias químicas producidas en el laboratorio mediante síntesis orgánica y se denominan agentes quimioterápicos (Dölz, 1999; Barrientos, 2006). En estricto rigor, los términos antimicrobiano, antibacteriano, antibiótico y quimioterápico son diferentes desde el punto de vista académico. Sin embargo, en este texto, los términos anteriores serán utilizados como sinónimos.

La resistencia de las bacterias a los antimicrobianos puede tener un origen de tipo natural y otro de origen adquirido (Barrientos, 2006). La resistencia a los antimicrobianos de origen natural consiste en que ciertas bacterias no son afectadas por ciertos antibióticos, esto debido a que no poseen un sitio de acción para que ellos se unan o porque el antibiótico simplemente no puede acceder a ellas y unirse a un sitio de acción. Esta característica es peculiar en ciertas especies de bacterias y está determinada genéticamente y, por ende, integrada en entre sus características morfológicas y/o funcionales. Algunos ejemplos son la resistencia de cepas de *Pseudomonas* a la ampicilina o de algunas especies de *Proteus* a las tetraciclinas. Respecto a la resistencia adquirida, se da cuando ciertas cepas de bacterias son naturalmente susceptibles a ciertos grupos de antibióticos, sin embargo, por distintas razones, pueden aislarse cepas de la misma especie que no son susceptibles a aquellos antibióticos y que pueden crecer normalmente en presencia de concentraciones inhibitorias del antibacteriano. Desde el punto de vista clínico, se considera que un microorganismo es 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. Este gen de resistencia corresponde a aquél que confiere a la bacteria su capacidad de resistencia a un antibiótico (Tomasz, 1994; Barrientos, 2006; Madigan *et al*, 2009). Existen varios mecanismos por

los cuales una bacteria puede volverse resistente a un antibiótico, siendo uno de ellos la mutación genética. Esta mutación consiste en un cambio en las secuencias de nucleótidos de los ácidos nucleicos, fenómeno que puede ser propio de la bacteria o que puede ser condicionado por ciertos agentes mutagénicos químicos o la luz ultravioleta, a los que las bacterias pueden estar expuestas (Madigan *et al*, 2009). Estas mutaciones ocurren al azar, en la frecuencia de una célula por cada 10^7 a 10^{10} células y se transmiten en sentido vertical (Hayes and Wolf, 1990; Madigan *et al*, 2009). Estos cambios pueden ser cromosómicos, por ende, afectan una extensión considerable de genes o sólo unos pocos genes, correspondiendo a un cambio puntiforme. Las mutaciones implicadas en la resistencia bacteriana son puntiformes (Davies, 1994). Entre los ejemplos de resistencia bacteriana conferida por mutaciones, está la resistencia a estreptomicina, un aminoglicósido aminociclitol, que ha mostrado interactuar directamente con la subunidad 30S del ribosoma. El centro del ribosoma es un componente altamente conservado del aparato traduccional, comprendiendo un dominio de rRNA y varios polipéptidos de la subunidad pequeña, incluyendo la proteína ribosomal S12. Un número de mutaciones en el gen *rpsL* que codifica el polipéptido S12 generan resistencia a estreptomicina (Burhard *et al*, 2001). Otros ejemplos son la resistencia a quinolonas por mutaciones en el gen que codifica para la DNA girasa y la resistencia a rifampicina, que consiste en una mutación del gen que codifica para la RNA polimerasa. Los antimicrobianos no causan mutaciones genéticas y su presencia sólo constituye una presión para la selección de las correspondientes mutantes (Levy, 1987).

Otros mecanismos de adquisición de resistencia de gran importancia clínica, corresponden a la transformación, transducción y la conjugación, todos fenómenos de evolución horizontal. Corresponden a las tres distintas formas por las cuales una bacteria puede recibir DNA por parte de una célula donante (Neu, 1992; Madigan *et al*, 2009). La transformación corresponde al proceso en el que una bacteria capta DNA desnudo y libre en el medio ambiente, de esta manera lo incorpora en su genoma. Ejemplos de este tipo de proceso por el cual se selecciona resistencia, corresponden a la resistencia a la penicilina por parte de *Pneumococcus* y *Neisseria*. La transducción corresponde a otro proceso natural por el cual se confiere resistencia y consiste en el traspaso de material genético por medio de un virus bacteriófago, el cual transporta en su interior un fragmento cromosómico correspondiente a su huésped natural, una bacteria. Ejemplos de generación de resistencia a través de este fenómeno, corresponde a la resistencia a eritromicina, tetraciclina o

cloranfenicol por parte de cepas de *Staphylococcus aureus* (Tomasz, 1994). Respecto a la conjugación, la forma más común de las bacterias para la transferencia de determinantes de resistencia que exige el contacto bacteria con bacteria. La transferencia de estos determinantes de resistencia se realiza a través de elementos extracromosomales, entre los que se encuentran los plásmidos, transposones, e integrones (Barrientos, 2006).

Los plásmidos corresponden a pequeñas piezas de DNA bicatenario, las cuales se replican de forma independiente al DNA cromosomal. A diferencia del DNA cromosomal, los plásmidos no contienen genes de actividad metabólica esencial, sin embargo, sí poseen genes que pueden conferir ciertas propiedades relacionadas con la adaptación al medio, capacidad patogénica y resistencia a antibacterianos. (Barrientos, 2006; Madigan *et al*, 2009). Los plásmidos que contienen genes que codifican para resistencia son denominados plásmidos R o factores R y son transferidos a través de un *pili* sexual. Estos factores fueron descubiertos y estudiados por Watanabe y Mitsushashi en los años cincuenta y desde entonces han sido encontrados en muchas bacterias a través del mundo y son responsables de la multirresistencia de muchos patógenos Gram negativo clínicamente importantes (Davies, 1994; Barrientos, 2006). Un claro ejemplo de resistencia adquirida a través de plásmidos es el de *Shigella*, la cual posee plásmidos que confieren resistencia para ampicilina, cloranfenicol, tetraciclina, estreptomina, kanamicina y ácido nalidíxico (Hata *et al*, 2005).

Los transposones corresponden a una secuencia específica del DNA, cuyas secuencias codifican para una transposasa que les confiere la propiedad de poder trasladarse independientemente a otras posiciones dentro del genoma bacteriano o desde el cromosoma a un plásmido o de plásmido a plásmido. En cambio, los integrones son elementos genéticos móviles que dependen de la catálisis de recombinación por parte de una integrasa en un sitio específico entre dos secuencias cortas de DNA. De esta manera, los integrones contienen uno o más genes de resistencia para antibióticos, los cuales están presentes como un “*cassette*” de genes móviles, insertados entre dos regiones conservadas del DNA. Gran parte de estos elementos están ampliamente distribuidos en bacterias Gram negativo. La rápida diseminación de genes de resistencia a los antibacterianos entre los microorganismos, se debe a la presencia de estos elementos extracromosomales y son responsables de la multirresistencia presentes en bacterias patógenas importantes en clínica. Estos elementos extracromosomales, definitivamente permiten a

las bacterias adaptarse al medio y responder rápidamente a los cambios ambientales (Neu, 1992; Davies, 1994). El *pool* de genes de resistencia, representa todas las fuentes potenciales de DNA que codifican para determinantes de resistencia a antibióticos en el ambiente. Estas fuentes incluyen hospitales, granjas u otros microambientes donde los antibacterianos son usados para controlar el desarrollo bacteriano (Barrientos, 2006).

Es importante mencionar que para que un antibiótico genere su efecto bactericida o bacteriostático, debe poder ingresar a la célula, unirse a su sitio de acción e inhibir una función esencial dentro de la célula. Si el antibiótico no es capaz de ingresar a la célula o si cualquiera de estos pasos no es operativo, la bacteria se hace resistente (Dölz, 1999).

Dentro de los mecanismos de expresión bioquímica de la resistencia, existen los que tienen que ver con la síntesis de enzimas capaces de inactivar la acción de un antimicrobiano, esta enzima destruye parte de su estructura química impidiendo que el antimicrobiano pueda unirse a su sitio de acción. Un ejemplo clásico de este mecanismo de resistencia corresponde a la expresión de β -lactamasas, las cuales son capaces de destruir el anillo β -lactámico de las penicilinas y cefalosporinas. Es importante mencionar que además de la existencia de estas enzimas, también existen otras que son capaces de agregar grupos químicos a la estructura de un antibiótico y de esta manera reducir su efectividad o inactivarlo. Este tipo de resistencia corresponde a la acetilación de antibióticos como cloranfenicol y la fosforilación de aminoglicósidos (Mosa *et al*, 2015; Power *et al*, 2016).

Otro mecanismo de resistencia a un antimicrobiano consiste en la modificación del sitio de acción y de esta manera la afinidad del antibiótico por la diana farmacológica disminuye dramáticamente. Lo descrito se ha observado en bacterias resistentes a fluoroquinolonas, las cuales presentan mutaciones en la estructura de la DNA girasa y de esta manera no son capaces de unirse a su diana farmacológica (Aldred *et al*, 2014). También hay otros mecanismos de expresión bioquímica, como por ejemplo el cambio en la permeabilidad de la membrana celular por parte de la bacteria, que disminuye o impide el ingreso del antibiótico a la célula, de esta manera el antibiótico no puede unirse a su diana farmacológica y ejercer su función (Neu, 1992; Nikaido 1994; Aldred *et al*, 2014).

Otro mecanismo de resistencia a antimicrobianos que ha sido descrita y estudiada, consiste en la expulsión del fármaco activamente desde el medio interior de la membrana a través de una bomba, impidiendo que el antibiótico alcance concentraciones efectivas al interior de la célula. Ejemplos de este tipo de resistencia es la bomba de eliminación de tetraciclinas que se encuentran en plasmidios de *Bacillus*, estreptococos, enterococos, *Staphylococcus aureus* y *Acinetobacter*, además se ha observado un mecanismo similar en bacterias Gram negativo, Gram positivo y Micobacterias en la eliminación de fluoroquinolonas por una bomba (Hayes and Wolf, 1990; Dölz, 1999; Barrientos, 2006; Jara, 2007; Aldred et al, 2014). El desarrollo de una vía metabólica alternativa, el aumento de la concentración de un metabolito que antagoniza al antibacteriano y el aumento de la producción de enzimas que son el blanco de la acción inhibidora del antibiótico, son otros mecanismos bioquímicos por los cuáles las bacterias expresan resistencia a los antimicrobianos (Dölz, 1999; Barrientos, 2006; Cabrera *et al*, 2013).

Es un hecho que el fenómeno de resistencia a los antimicrobianos ha ido en aumento desde que aparecieron los primeros antimicrobianos y esto se puede explicar, en gran medida, por la combinación de uso, mal uso y abuso de estos fármacos, en distintos ecosistemas. Además, se debe agregar que, en gran medida, se han utilizado las mismas clases de antimicrobianos en tratamiento de infecciones en animales y en seres humanos (WHO, 2000 a; WHO, 2008).

Con respecto a la utilización de antimicrobianos en el sector productivo, en algunos casos se añaden estos antimicrobianos a los piensos y al agua para promover el crecimiento y aumentar la ganancia de peso. Se considera que la exposición prolongada a dosis bajas de antimicrobianos tiene más probabilidades de dar origen a la aparición de resistencia al antimicrobiano que el tratamiento o la prevención de infecciones en animales productores de alimentos. En un taller realizado el año 2003 en Ginebra, en conjunto, la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), la Organización Mundial de la Sanidad Animal (OIE) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) llegaron a la conclusión que existen claras pruebas de que la aparición de microorganismos resistentes a raíz del uso no humano de antimicrobianos tiene serias consecuencias para la salud humana (WHO, 2008).

La utilización de antimicrobianos en el sector productivo se realiza de forma individual o colectiva. Se administran tratamientos profilácticos y metafilácticos para prevenir la propagación

de infecciones de animales enfermos a sanos en una misma unidad de producción. Además de esto, como ya se mencionó, se utilizan antimicrobianos para promover el crecimiento en animales, los cuales son administrados a dosis más bajas que las utilizadas en un tratamiento convencional. Estos antimicrobianos son llamados “antimicrobianos promotores del crecimiento” (APC) y son añadidos al pienso y agua de los animales productores de alimentos con el fin de aumentar la tasa de crecimiento y el rendimiento de la producción. Es muy probable que uno de los mecanismos de los APC sea reduciendo bacterias intestinales, de esta manera, afectan y reducen la microbiota intestinal normal del animal (WHO, 2008).

Son cada vez más numerosas las pruebas del nexo entre el empleo generalizado de antimicrobianos en el sector productivo y la aparición de cepas resistentes en seres humanos. Otros usos no humanos de los antimicrobianos, como la horticultura y la acuicultura, pueden también desempeñar un papel importante en la transmisión de resistencia a los antimicrobianos, aunque se dispone de pocos datos. Cuando se producen infecciones en seres humanos o animales por bacterias patógenas resistentes, es frecuente que el tratamiento resulte ser inadecuado o más prolongado. Por lo tanto, la resistencia a los antimicrobianos es un problema de salud pública, sanidad animal y una carga económica (WHO, 2008).

Se han realizado trabajos que plantean claramente que el uso de antimicrobianos en la crianza industrial de animales repercute negativamente sobre la salud humana y animal, generando bacterias zoonóticas resistentes a los antibióticos. Un claro ejemplo de esto son las infecciones humanas por *Campylobacter jejuni* y *Echerichia coli* uropatogénica resistentes a las quinolonas y originadas en aves, infecciones por *Salmonella* resistentes a antibacterianos originadas en ganado vacuno y las infecciones por *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina originadas en cerdos, entre otros (Millanao *et al*, 2011).

Debido a todos los problemas que se han generado debido a aparición y propagación de la resistencia a antimicrobianos, la FAO, la OIE y la OMS han abordado los problemas de salud pública relacionados con el uso de antimicrobianos en animales productores de alimentos. El hecho que se utilicen las mismas clases de antimicrobianos en seres humanos y animales, y que se hayan desarrollado pocos antibióticos nuevos de las clases existentes y de otras nuevas para sustituir a los que se han vuelto relativamente ineficaces debido a la resistencia, ha llevado a un acuerdo sobre la

necesidad de formular medidas de gestión para prevenir o contener la resistencia a los antimicrobianos. Éstas comprenden el uso prudente de los antimicrobianos, la vigilancia de su empleo en animales productores de alimento, la vigilancia de resistencias emergentes a los antimicrobianos en los sectores de medicina humana y veterinaria, y una educación y una formación adecuadas de los agricultores y prescriptores. Además, se han establecido medidas de reglamentación sanitaria, como la restricción o prohibición del uso de antimicrobianos (o algunas clases de ellos) para determinados fines o especies animales, es decir, la prohibición de utilizar antimicrobianos como promotores del crecimiento en animales productores de alimentos (WHO, 2008).

Si bien existen estudios actualizados que evidencian el grave problema que trajo para la salud humana el uso de antimicrobianos en veterinaria y sector productivo, hay que mencionar que desde hace décadas este problema fue tratado por distintos órganos, como por ejemplo en Inglaterra en el año 1969, cuando su Cámara de Lores a través de su “Informe Swann”, señalaban que el uso excesivo de antimicrobianos en animales conduce riesgos potenciales para la salud humana y animal, sugiriendo, además, que su utilización debiera ser restringida y regulada. La evidencia acumulada respecto de los aspectos negativos del uso indiscriminado de antibacterianos en terapéutica y en profilaxis en medicina humana y veterinaria condujo a que la mayoría de los países de Europa y de Norteamérica a la restricción y regulación de su uso para situaciones clínicas específicas y a su prescripción por personal autorizado (Millanao *et al*, 2011).

A pesar de los llamados realizados por distintos organismos, como los mencionados anteriormente y la gran cantidad de estudios que evidencian el aspecto negativo del uso de antibióticos en el sector productivo y veterinaria, en Chile el uso de antibióticos en la crianza industrial de animales, incluyendo principalmente la salmonicultura, constituye probablemente la mayor presión selectiva para la selección de genes de resistencia a antibióticos y de bacterias resistente a ellos en el territorio nacional. Esto es especialmente cierto para la selección de resistencia a las quinolonas y fluoroquinolonas, los grupos de antibióticos que todavía combaten infecciones por patógenos humanos y animales con gran efectividad. Según directivas de la OMS, este grupo de antibióticos debería ser reservado para tratar solamente infecciones en humanos y su uso en producción animal para alimentos debiera ser totalmente restringido. A pesar de las indicaciones y llamados de la OMS de salvaguardar el uso de quinolonas y fluoroquinolonas,

fármacos como flumequina, enrofloxacino, norfloxacino, entre otros, siguen siendo utilizados en grandes cantidades en nuestro país, especialmente en el sector de salmonicultura (Millanao, 2002; Barrientos, 2006; Millanao *et al*, 2011).

El uso de fármacos en el sector productivo y veterinario, como por ejemplo la flumequina, pueden generar efectos nefastos para la salud humana. Ciprofloxacino, una de las fluoroquinolonas más utilizadas en medicina humana, es análoga estructural de la flumequina y ambas son capaces de seleccionar resistencias cruzadas a otras quinolonas. Este fenómeno de resistencia cruzada entre fluoroquinolonas puede comprometer de manera importante la eficacia de esta familia de antimicrobianos. (Barnard&Maxwell, 2001; Millanao, 2002; Calva-Mercado *et al*, 2006; Millanao *et al*, 2011).

El excesivo e intensivo uso de los antibióticos en la salmonicultura de nuestro país, además de generar efectos negativos para la salud humana, también puede generar efectos nefastos en los equilibrios biológicos del ambiente acuático (Fortt *et al*, 2007). El uso ilimitado de antibióticos utilizados en medicina humana, como las fluoroquinolonas, pueden generar un gran impacto en el ambiente acuático, esto debido a que pueden permanecer en el ambiente por tiempos prolongados con su capacidad antibiótica intacta, ya que no son compuestos biodegradables. La industria acuícola, a través del uso de antibióticos y de los procesos de alteración de la microbiota ambiental producido por sus desechos orgánicos en los ambientes acuáticos (eutrofización), genera también cambios drásticos en el plancton de estos ambientes, y estos cambios pueden potencialmente favorecer el flujo de información genética entre diversas especies bacterianas presentes en ellos, facilitando la aparición de bacterias resistentes a los antibióticos. El traslado de peces de ambientes de agua dulce como lagos y ríos a ambientes marinos, crea también las condiciones para la migración de bacterias resistentes a los antibióticos entre estos ambientes (Cabello, 2004).

A pesar del impacto en la salud humana y animal, además del gran impacto medioambiental que causa el uso masivo de antimicrobianos, Chile no posee una política definida respecto la regularización del uso de antimicrobianos en el sector productivo. En el año 1998, en Chile se restringió enormemente el uso de antibióticos en la medicina humana, sin embargo, existe una gran incoherencia ya que su uso en actividades industriales, como la salmonicultura, permanece incontrolable hasta el día de hoy (Cabello, 2004; Millanao *et al*, 2011; Cabello *et al*, 2016).

La solución de crisis como las ya mencionadas, requieren de un esfuerzo mancomunado, educacional y amplio de los organismos del Estado, los empresarios y los trabajadores de la industria y los profesionales entendidos en estos problemas y sus organizaciones. Es necesario que se tomen medidas sanitarias y epidemiológicas en los sectores donde se utilizan masivamente los antimicrobianos, lo que apunta directamente a la salmonicultura nacional. Entre las medidas más urgentes a tomar, se encuentra la mejoría de las condiciones higiénicas y sanitarias de la salmonicultura, establecer barreras que eviten la diseminación de patógenos a otros sitios, mejorar el diagnóstico de enfermedades infecciosas en peces, establecer y registrar la susceptibilidad a antibacterianos de patógenos en peces, bacterias autóctonas y foráneas al ambiente acuático, regular y registrar los volúmenes de antibacterianos importados y utilizados en medicina veterinaria, tal como se realiza en medicina humana, entre otras (Millanao *et al*, 2011).

La modificación del uso y del consumo de antibióticos a niveles capaces de influir en la evolución de la resistencia a los antibióticos ha sido lograda en Canadá, EE.UU. y en países europeos, con una mezcla de medidas educativas, restricciones legales y un continuo diálogo e intercambio entre los estamentos científicos, políticos, industriales y de consumidores para investigar rutas destinadas a modificar el uso y el consumo innecesario de antibióticos en diversas actividades (Cabello, 2004).

3.1 Generalidades acerca de quinolonas y fluoroquinolonas.

Sin duda alguna, la terapéutica antimicrobiana se ha visto fortalecida con la aparición de las quinolonas, las cuales añaden a su baja toxicidad un amplio espectro de actividad (Rubinstein, 1988; Greenfield, 1993; Cordiés *et al*, 1998). Luego de la síntesis del ácido nalidíxico, se pudo observar que cambios en su estructura también modificaba de manera importante su actividad antimicrobiana, lo cual permitió la síntesis de otros compuestos pertenecientes a la misma familia y así hasta la aparición de las nuevas quinolonas (Cordiés *et al*, 1998). Estos compuestos se caracterizan por contener un átomo de flúor que les confiere actividad contra especies Gram positivo y un anillo piperacínico que amplía su espectro de actividad contra especies Gram negativo aerobias y *Pseudomona aeruginosa* (Neu, 1987; Greenfield, 1993; Calvo *et al*, 2009).

3.2 Clasificación y actividad de quinolonas y fluoroquinolonas.

El ácido nalidíxico fue el primer compuesto de la familia de las quinolonas en obtenerse y presenta buena actividad contra organismos Gram negativo aeróbicos, pero es poco activo sobre *Pseudomonas* ya que tiene baja penetración tisular y alcanza bajos niveles séricos, sin embargo, alcanza buenas concentraciones en orina, por esto se utilizó en infecciones urinarias (Leshner, 1962; Barlow, 1963; Cué *et al*, 2005). Junto con el ácido pipemídico y los ácidos oxolínico y piromídico, acroxacino, cinoxacino, rosoxacino, son todos compuestos pertenecientes a la primera generación de quinolonas (Cué *et al*, 2005). La adición de un anillo piperacínico en la posición 7 y un átomo de flúor en la posición 6 dieron origen a las fluoroquinolonas (FQ). El átomo de flúor en la posición 6 de la molécula aumentó el espectro bacteriano (Hooper *et al*, 1991; Lambert *et al*, 1992; Cordiés, *et al*, 1998;). Las quinolonas de segunda generación poseen un espectro más amplio de actividad que el ácido nalidíxico y el resto de las primeras quinolonas, así como un perfil farmacocinético que permitió utilizarlas para combatir infecciones sistémicas (Cué *et al*, 2005). El átomo de flúor en la posición 6 les confiere propiedades contra Gram positivo como estafilococos, mientras que el anillo piperacínico en la posición 7 le confiere un espectro de actividad más amplio contra especies Gram negativo aerobias y *Pseudomonas* (Cordiés *et al*, 1998; Owens *et al*, 2002; Cué *et al*, 2005). La tercera generación de fluoroquinolonas está conformada con derivados difluorados y trifluorados (Cué *et al*, 2005). Actualmente ya se habla del trabajo en quinolonas de cuarta generación y todas presentan una mejor absorción oral y mayor cobertura de actividad antimicrobiana, además de buena penetración tisular, alta seguridad y perfiles de tolerabilidad, por lo cual se pueden emplear en infecciones en diferentes órganos (Cué *et al*, 2005; Benes, 2005). En la Figura N° 1, se encuentra la categorización y clasificación de quinolonas y fluoroquinolonas según generación y vía de administración (Cué *et al*, 2005) y en la Figura N° 6 la relación estructura actividad.

3.3 Dianas de las quinolonas.

La mayoría de las especies bacterianas codifican dos topoisomerasas tipo II, la girasa y la topoisomerasa IV (Aldred *et al*, 2014). Estas enzimas juegan roles esenciales modulando cambios en el estado topológico del DNA (Collin *et al*, 2011; Aldred *et al*, 2014). A pesar de sus estructuras similares, la girasa y la topoisomerasa IV tienen funciones fisiológicas diferentes, ya que la girasa es la única topoisomerasa II que puede activamente introducir superenrollamientos negativos en el DNA, en una reacción que requiere hidrólisis de ATP, siendo responsable de remover el estrés que se acumula frente a la horquilla de replicación y los complejos de transcripción (Collin *et al*, 2011; Aldred *et al*, 2014). La topoisomerasa IV parece jugar un rol menos importante que la girasa en mantener la densidad de superenrollamiento y en aliviar las torsiones por estrés, siendo su principal función separar cromosomas hijos después de la replicación (Aldred *et al*, 2014).

La girasa fue identificada como el primer blanco para las quinolonas en 1977 (Aldred *et al*, 2014). El posterior descubrimiento de la topoisomerasa IV llevó a la pregunta si esta enzima era también blanco para las quinolonas (Aldred *et al*, 2014). Estudios basados en análisis con cepas de *E.coli* que tenían mutaciones en la girasa, la topoisomerasa IV o ambas enzimas, concluyeron que la girasa es el blanco principal para las quinolonas y que la topoisomerasa IV es el blanco secundario. Consistente con estas conclusiones, las quinolonas son más potentes contra la girasa de *E.coli* que contra la topoisomerasa IV de esta bacteria (Aldred *et al*, 2014, Gupta *et al*, 2014). Posteriormente, estudios en *Streptococcus pneumoniae* encontraron que la topoisomerasa IV era el blanco principal para ciprofloxacino (Aldred *et al*, 2014). Esto llevó al concepto que la girasa es la diana principal para las quinolonas en bacterias Gram negativo y la topoisomerasa IV es el blanco principal para las quinolonas en bacterias Gram positivo (Aldred *et al*, 2014).

3.4 Mecanismo de acción de las quinolonas y fluoroquinolonas.

Las bacterias contienen en su interior cadenas de DNA bicatenario que estiradas superan con creces su tamaño, por esto poseen DNA girasa o Topoisomerasa II encargada de enrollar las bandas del DNA, manteniendo los cromosomas en un estado superespiral y fijándolos a la superficie interna de la célula (Cué *et al*, 2005). Esta DNA girasa también se encarga de la reparación de pequeñas roturas de filamentos de DNA que ocurren en su proceso de multiplicación (Cordiés *et*

al, 1998; Morejón *et al*, 2003; Cué *et al*, 2005). Es importante mencionar que las DNA topoisomerasas se encuentran en todos los organismos vivos, sin embargo, las quinolonas presentan mucha más afinidad por la topoisomerasa II o DNA girasa bacteriana, que posee cuatro subunidades a diferencia de la célula eucarionte que posee sólo dos (Cué *et al*, 2005).

La DNA girasa bacteriana es el blanco de las quinolonas, por ende, esta inhibición enzimática es la que provoca su efecto bactericida (Cué *et al*, 2005). Para que las quinolonas puedan ejercer su actividad, deben cumplirse los siguientes pasos (Cordiés *et al*, 1998):

- a) Penetración del compuesto en el citoplasma celular de la bacteria por difusión pasiva o transporte activo.
- b) Inhibición de la DNA girasa bacteriana.
- c) Inhibición en la síntesis de replicación del DNA.
- d) Inducción de una reacción de alarma y efectos deletéreos sobre la estructura celular y bioquímica de la bacteria.

El principal mecanismo por el cual las quinolonas entran a la célula corresponde a la difusión pasiva a través de porinas, canales de difusión no específicos presentes en la membrana externa de especies Gram negativo y que no requieren energía, ya que estos agentes son de tamaño pequeño y difunden con mayor facilidad que agentes de gran tamaño y con mayor lipofilia, como macrólidos, rifamicina, etc (Nikaido, 2003). En este punto es importante mencionar que existe un mecanismo de resistencia a quinolonas que funciona a través de la reducción de la cantidad de porinas o su modificación, dificultando la entrada de quinolonas (Nikaido, 2003).

Las quinolonas se unen de manera no covalente a la girasa o a la topoisomerasa IV que están unidas al DNA, formando un complejo ternario que bloquea la progresión de la horquilla de replicación y los complejos de transcripción (Hiasa *et al*, 2000; Drlica *et al*, 2003; Aldred *et al*, 2014). Los detalles del mecanismo de acción de las quinolonas aún están bajo investigación, sin embargo, se acepta el siguiente mecanismo: para generar la actividad de superenrollamiento, la girasa realiza un par de cortes en un segmento de DNA de doble cadena separado por 4 pares de bases. Estos dos terminales separados forman una puerta transitoria a través de la cual es pasado un segundo segmento de DNA bicatenario. Los inhibidores de las topoisomerasas atrapan al complejo covalente DNA-topoisomerasa formando un complejo ternario DNA-topoisomerasa-

quinolona (Drlica *et al*, 2003; Collin *et al*, 2011; Aldred *et al*, 2014). Estructuras cristalinas de los complejos DNA-enzima-quinolona revelan que estos fármacos se intercalan en las mellas en el DNA introducidas por las topoisomerasas (Mustaev *et al*, 2014). Un puente Mg^{+2} -H₂O se forma entre el 3-carboxilo de la quinolona y un aspártico/glutámico y una serina de la hélice IV de la subunidad GyrA de la girasa, estabilizando el complejo formado. La formación de los complejos DNA-girasa estabilizados por las quinolonas llevan a la fragmentación del cromosoma, la inducción de la respuesta SOS y la producción de especies reactivas, llevando finalmente a la muerte de la bacteria (Drlica *et al*, 2003; Collin *et al*, 2011; Aldred *et al*, 2014).

Una vez que ocurre esto, se forman brechas permanentes de doble filamento, señales de exonucleosis y finalmente la inhibición de la síntesis de la replicación del DNA bacteriano (Cordiés *et al*, 1998). Las quinolonas también producen una reacción de alarma la cual consiste en la inducción de la síntesis no replicante del DNA y la inhibición de la división celular sobre la filamentación, lo que finalmente determina la destrucción de la célula según la concentración y el tiempo de exposición del DNA con la quinolona (Cordiés *et al*, 1998; Cué *et al*, 2005).

3.5 Mecanismos de resistencia bacteriana hacia quinolonas y fluoroquinolonas.

Se han descrito mecanismos de resistencia a quinolonas mediados cromosomalmente y mediados por plásmidos. Los primeros incluyen mutaciones en los genes que codifican la girasa y la topoisomerasa IV, dando lugar a una disminución de la unión de la quinolona con la enzima, perdiendo su capacidad de inhibir la ligación del DNA o formar complejos ternarios estables (Aldred *et al*, 2014, Gupta *et al*, 2014). Estas mutaciones ocurren a nivel de la subunidad A y B de la girasa y en la topoisomerasa IV, específicamente en la serina, un aminoácido que es común encontrar mutado y residuos ácidos que anclan el puente iónico Mg^{+2} -H₂O. Estos cambios que no afectan la actividad catalítica de las enzimas pero que sí disminuyen la capacidad de las quinolonas para ligarse a las enzimas y formar complejos ternarios estables (Aldred *et al*, 2014). Por otra parte, la concentración celular de las quinolonas es regulada por las acciones opuestas de la entrada por difusión y salida mediada por bombas de expulsión. En contraste a las especies Gram positivo, la membrana externa de las bacterias Gram negativo condiciona una barrera adicional que

el fármaco debe cruzar para entrar a la célula. Por lo tanto, la entrada de fármacos en especies Gram negativo es facilitada por canales proteínicos llamados porinas. Si la expresión de porinas es reprimida, esto puede llevar a resistencia a quinolonas. A su vez, la expresión aumentada de bombas de expulsión codificadas cromosomalmente también puede llevar a resistencia a quinolonas. Estos cambios generalmente están mediados a nivel de proteínas reguladoras (Aldred *et al*, 2014).

Recientemente, han sido identificadas tres familias que codifican para resistencia a quinolonas en genes que se encuentran en plásmidos. La primera son genes que codifican proteínas Qnr, de aproximadamente 200 aminoácidos de un pentapéptido repetido. Las proteínas Qnr parecen conferir resistencia a quinolonas por dos mecanismos diferentes. Ellas disminuyen la unión de la girasa y la topoisomerasa IV al DNA, así protegen a las bacterias de la acción de las quinolonas disminuyendo el número de enzimas disponibles en el cromosoma. Por otra parte, estas proteínas también se unen a la girasa y la topoisomerasa IV impidiendo que las quinolonas se unan a los complejos que estas enzimas forman con el DNA (Aldred *et al*, 2014). El gen *aac(6')-Ib-cr*, codifica una variante de una aminoglicósido transferasa que acetila el nitrógeno no sustituido del anillo piperazina que tiene en su estructura el ciprofloxacino y el norfloxacino, disminuyendo así la actividad del antibacteriano. El tercer grupo de proteínas de resistencia codificada en plásmidos, está comprendido por bombas de expulsión, siendo identificadas OqxAB, QepA1 y QepA2. Las proteínas QepA (*quinolone efflux pump*) fueron primeramente identificadas en cepas de *E.coli* de origen hospitalario en Japón y Francia, respectivamente y en bacterias de origen animal en China, mientras que OqxAB ha sido encontrada casi exclusivamente en bacterias asociadas a infecciones en animales (Aldred *et al*, 2014).

En la Figura N° 2, se muestran los diferentes mecanismos de resistencia a las quinolonas (Aldred *et al*, 2014). (1) Resistencia mediada por el blanco. Mutaciones en girasa y topoisomerasa IV debilitan la interacción entre quinolonas y las enzimas. (2) Resistencia mediada por plásmidos. (2a) Proteínas Qnr (amarillas) disminuyen la unión de las topoisomerasas y DNA, además puede unirse a las enzimas y protegerlas de la unión de quinolonas. (2b) El gen *aac(6')-Ib-cr*, codifica una variante de una aminoglicósido transferasa que acetila el nitrógeno no sustituido del anillo piperazina que tiene en su estructura el ciprofloxacino y el norfloxacino, haciendo estos compuestos menos efectivos. (2c) Plásmidos codifican bombas de eflujo que disminuyen la concentración de quinolonas dentro de la célula. (3) Resistencia mediada por cromosoma. (3a) En

especies Gram negativo disminuye la expresión de porinas y por ende la absorción del fármaco. (3b) Sobreexpresión de bombas de eflujo que disminuyen la retención del fármaco dentro de la célula.

3.6 Farmacocinética de las quinolonas y fluoroquinolonas en humanos.

Las quinolonas fluoradas se absorben rápidamente por vía oral (Cordiés *et al*, 1998). Las concentraciones más altas se alcanzan 1 o 2 horas luego de ingerir el medicamento en ayunas y 2 horas cuando se ingieren con alimento, sin embargo, esto se puede ver afectado en sujetos muy ancianos o en sujetos con problemas renales (Neu, 1988; Cordiés *et al*, 1998). Casi todas las quinolonas se distribuyen ampliamente en los tejidos y líquidos corporales, además son capaces de penetrar al interior de las células (Cordiés *et al*, 1998). La mayoría de las quinolonas se eliminan por vía renal, básicamente por secreción tubular y la presencia de otros fármacos pueden alterar su perfil sérico, como por ejemplo el hidróxido de aluminio, metoclopramida, bloqueadores de H₂, teofilina y los alimentos (Cordiés *et al*, 1998; Cué *et al*, 2005).

3.7 Indicaciones de las quinolonas y fluoroquinolonas.

Las quinolonas poseen una buena biodisponibilidad oral y puede distribuirse ampliamente por los tejidos y líquidos corporales, por ende, se pueden utilizar en las siguientes situaciones (Cordiés *et al*, 1998; Cué *et al*, 2005):

- a) Infecciones Urinarias: las quinolonas han demostrado ser muy efectivas en la inhibición de gérmenes como las Enterobacterias y *P. aureginosa*, así como otros microorganismos resistentes a betalactámicos, aminoglucósidos y trimetoprim (Cordiés *et al*, 1998). Han mostrado buenos resultados en el tratamiento de sepsis urinaria complicada, infecciones nosocomiales de las vías urinarias y pielonefritis, sin embargo, no es recomendable su uso profiláctico, ya que rápidamente aparece el fenómeno de resistencia (Cordiés *et al*, 1998; Cué *et al*, 2005).

- b) Enfermedades de transmisión sexual: el uso de quinolonas en el tratamiento de *Neisseria gonorrhoeae* ha mostrado ser efectivo, ya que han incrementado las cepas resistentes productoras de penicilinasas, tetraciclinasas o cepas con resistencia mediada por plasmidios (Cordiés *et al*, 1998; Cué *et al*, 2005).
- c) Infecciones Respiratorias: el uso de quinolonas se ha generalizado con el paso del tiempo en este tipo de infecciones, tanto del tracto superior como el inferior, ya que estos agentes alcanzan excelentes concentraciones en el tejido bronquial y esputo (Cordiés *et al*, 1998). Las quinolonas poseen buena actividad *in vitro* contra la mayoría de los patógenos respiratorios (Krasiemann *et al*, 1996; Cordiés *et al*, 1998). Casi todas las quinolonas tienen actividad contra bacilos Gram negativo como por ejemplo: *H. influenzae*, *Moxarella catarralis*, *Legionella*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *E.coli* y además *S. aureus* (Bergogne-Berezin, 1994; Cordiés *et al*, 1998).
- d) Infecciones gastrointestinales: debido a su gran capacidad de alcanzar grandes concentraciones en el tracto digestivo, puede indicarse como tratamiento en las siguientes fiebres entéricas: tifoidea y paratifoidea, shigellosis, diarrea enterotoxigénica causada por *E.coli*, el cólera, diarrea del viajero y la colitis asociadas a antibióticos por *Clostridium difficile*, *Campylobacter pylori* y *Yersinia enterocolítica* (Bergogne-Berezin, 1994; Cordiés *et al*, 1998).
- e) Osteomielitis: No todos los antibióticos penetran al hueso y los pacientes que presentan osteomielitis son candidatos a una terapia antimicrobiana prolongada, por ende, puede aparecer el fenómeno de resistencia (Cordiés *et al*, 1998). Se ha demostrado que el ciprofloxacino y el ofloxacino alcanzan concentraciones terapéuticas en el hueso después de su administración oral (Cordiés *et al*, 1998).
- f) Indicaciones alternativas de las quinolonas: se ha recomendado su uso en pacientes neutropénicos con eventos febriles, en combinación con aminoglucósidos o betalactámicos (Hooper, 1991). El ciprofloxacino y el ofloxacino, junto a otras drogas tuberculoestáticas, han demostrado efectividad frente a *M. tuberculosis* que han hecho resistencia a otros fármacos o en personas que son intolerantes al tratamiento convencional, además de mostrar efectividad en infecciones por *M. avium complex* en pacientes con VIH-SIDA (Cordiés *et al*, 1998). Su uso profiláctico sólo se recomienda en pacientes con neutropenia

que reciben quimioterapia o después de la aparición de *S. aureus* resistente a la meticilina y en sujetos hospitalizados con trasplante de médula ósea (Hernández *et al*, 2010).

3.8 Efectos Adversos y contraindicaciones de las quinolonas y fluoroquinolonas.

Las quinolonas la mayoría de las veces son bien toleradas, entre sus efectos adversos más frecuentes encontramos náuseas, diarrea, vómitos, dispepsia, entre otros (Cordiés *et al*, 1998; Morejón, 2003; Cué *et al*, 2005). Si bien los anteriores son los efectos adversos más usuales, también se ha observado la aparición de efectos adversos relacionados con neurotoxicidad, como por ejemplo mareos, cefalea, inquietud, depresión, insomnio, somnolencia, reacciones psicóticas, alucinaciones y convulsiones (Cordiés *et al*, 1998). Generalmente estas reacciones comienzan a los pocos días de comenzado el tratamiento y se acaban al suspender el tratamiento (Lambert *et al*, 1992). En raras ocasiones el uso de quinolonas ha producido reacciones de hipersensibilidad, las cuales se caracterizan por eritema, prurito y urticaria (Cordiés *et al*, 1998).

Se ha observado que en animales jóvenes el uso de quinolonas produce artropatía, una forma de toxicidad que han mostrado todas las quinolonas, por ende, se contraindicó el uso en niños y adolescentes, así como también en embarazadas y mujeres en período de lactancia (Neu, 1988; Cordiés *et al*, 1998). Algunas quinolonas también pueden producir cataratas en animales luego de su empleo por largos períodos, lo cual puede ir acompañado de la elevación de transaminasas y neutropenia, valores que se regularizan al suspender el tratamiento (Neu, 1988; Cordiés *et al*, 1998). Debido al riesgo de producir convulsiones, es importante que su uso en pacientes epilépticos sea bajo estricto control médico (Cordiés *et al*, 1998).

3.9 Uso de quinolonas y fluoroquinolonas en el sector productivo y su problemática a nivel de salud pública.

Existe evidencia del intercambio de genes de resistencia entre bacterias acuáticas y terrestres, por ende, en muchos países industrializados restringieron el uso de antibióticos en el sector

productivo, sobre todo de aquellos antibióticos utilizados en medicina humana y que resultan útiles en el tratamiento de infecciones complejas, por lo cual ha quedado completamente restringido el uso de quinolonas en el sector productivo (Cabello, 2006). Además de restringir el uso de antibióticos como las quinolonas, los países industrializados han adoptado medidas sanitarias que incluyen el uso de vacunas y la restricción de la profilaxis con antibióticos para evitar infecciones en animales de alimento. Sin embargo, en países donde se realizan actividades de acuicultura en crecimiento, como Chile y China, el uso de antibióticos como las quinolonas y la profilaxis con antibióticos ha ido incrementando con el paso de los años, esto a medida que aumenta también la producción de salmón en acuicultura (Cabello, 2006; Millanao *et al*, 2011). El uso masivo y continuado de antibióticos a nivel poblacional en la prevención de enfermedades bacterianas se desacreditó hace años y los resultados negativos de la profilaxis masiva con antibacterianos se extienden desde la medicina humana hasta la medicina veterinaria (Millanao *et al*, 2011).

Esto sugiere que la utilización de quinolonas en el sector productivo de nuestro país puede ejercer una gran presión selectiva para la aparición de genes de resistencia por parte de las bacterias a este grupo de antibióticos, como se ha observado también en China, donde se ha utilizado libremente quinolonas en el sector acuícola y ganadero, generando un gran problema de salud pública (Cabello, 2006).

En Chile se ha restringido el uso de antibióticos en la medicina humana desde 1998, sin embargo, el uso industrial de ellos en la ganadería, en la avicultura y en la acuicultura actualmente está completamente descontrolado (Cabello, 2004).

3.9.1 Uso inadecuado y excesivo de quinolonas en el sector productivo acuícola en Chile.

La aparición de las epizootias provocadas por el piojo de mar y el virus ISA dejó al desnudo las quebrantadas condiciones higiénicas de la salmonicultura en Chile y se dejó al descubierto una de las razones por la cual el uso de antibióticos parecer ser excesivo e imprudente y tiene que ver directamente con las condiciones sanitarias a las que se expone a los salmones (Millanao *et al*, 2011). Estas condiciones sanitarias favorecen la aparición y diseminación de infecciones, ya que consisten en una excesiva densidad de peces en jaulas, la excesiva cercanía entre cada jaula y tierra

firme, además del estrés que provoca en los peces la inadecuada y excesiva manipulación, la incorrecta disposición de desechos y peces muertos (Millanao *et al*, 2011).

Desde el año 1983, la salmonicultura en Chile ha tenido que enfrentar la aparición de la bacteria *Piscirickettsia salmonis* y se han utilizado quinolonas como tratamiento de primera línea y profilaxis para combatir su alta virulencia y que ha generado grandes pérdidas económicas en la industria por provocar septicemia en salmones. Lamentablemente se han encontrado genes resistentes a quinolonas en esta bacteria dejando de manifiesto un potencial riesgo para la medicina humana y veterinaria (Henríquez *et al*, 2015).

Además de las paupérrimas condiciones sanitarias a las que se exponen a los peces de cultivo y el potencial riesgo para la salud humana y veterinaria, existen situaciones que dejan en evidencia las importantes divergencias en la calidad de manejo sanitario y los contrastes en la regulación en la salmonicultura según el país donde se lleva a cabo. Por ejemplo, *Marine Harvest* declaró que en los años 2007 y 2008 se usaron 0,02 y 0,07 gramos de antibióticos por cada tonelada producida de salmón en Noruega y en este mismo período, la misma firma en Chile, utilizó 732 y 560 gramos de antibiótico respectivamente por tonelada de salmón producido (Millanao *et al*, 2011). Además de la abismante diferencia que existe entre las cantidades utilizadas, estas cifras sugieren que las diferencias en la cantidad de antibióticos utilizadas por Noruega y Chile son superiores a las cifras que se obtienen por medio del Ministerio de Economía de Chile, las cuáles indican que Chile utiliza 600 veces más antibióticos que Noruega (período 2007), sin embargo, datos de nuestro grupo de investigación indican que la diferencia entre las cantidades corresponde a 36.000 veces más (Millanao *et al*, 2011).

En nuestro país, nuestro grupo de trabajo en investigaciones realizadas en los años 2002, 2006, encontró que las quinolonas que se importan en mayor cantidad son aquellas que se utilizan en la acuicultura del salmón y estas cantidades exceden con creces las cantidades importadas de estos antibacterianos para uso en medicina humana (Millanao, 2002; Barrientos, 2006; Millanao *et al*, 2011). Este hecho contradice completamente los esfuerzos y peticiones de la OMS por prohibir el uso de quinolonas en animales, especialmente acuicultura, y reservarlas exclusivamente para uso humano (WHO, 2000 b; Millanao *et al*, 2011).

En la Figura N° 3, se puede encontrar la distribución porcentual de la importación de 1193 toneladas métricas de quinolonas y fluoroquinolonas para su uso en medicina humana y veterinaria en Chile durante el período 2000 a 2007 (Millanao *et al*, 2011). En la Figura N° 4 se muestra, además, la distribución porcentual de la importación de 148,8 toneladas métricas de quinolonas y fluoroquinolonas para su uso en medicina humana y veterinaria en Chile durante el período 2013 a 2015.

Como se puede observar, en el período 2000-2007, la cantidad de quinolonas de uso veterinario superó con creces a la cantidad importada para uso en medicina humana (Millanao *et al*, 2011). El ciprofloxacino es la fluoroquinolona más utilizada en medicina humana y su estructura molecular es análoga a la flumequina, quinolona más utilizada en salmonicultura según los datos, por ende, pueden seleccionar resistencia cruzada (Millanao, 2002).

Además, durante el período 1998-2005, se ha podido observar que existió una proporción de antimicrobianos importados que escapaban del proceso de autorización de uso y de disposición por el Servicio Agrícola Ganadero (SAG) y por ende de la contabilización de este uso por los organismos del Estado encargados de su control (Millanao, 2002; Barrientos, 2006; Gómez, 2009; Millanao *et al*, 2011). Por ejemplo, el año 2005 se importaron 161 toneladas y fueron autorizadas 141 toneladas, por ende, existió una diferencia de 20 toneladas que no fueron autorizadas para uso y disposición por parte del SAG (Barrientos, 2006).

Este excesivo uso de antimicrobianos y la falta de regulación, potencialmente puede dañar la salud económica de la industria por el aumento de resistencia en bacterias patógenas para peces, por la aparición de nuevos patógenos en peces de cultivo y la pérdida de prestigio producida por la presencia de antimicrobianos residuales en la carne de exportación de peces cultivados (Fortt *et al*, 2007).

Estas situaciones ponen en manifiesto la anacrónica y nociva fisura que existe en nuestro país entre las actividades científicas y las políticas de salud pública y de salud animal (Millanao *et al*, 2011).

3.9.2 Impacto ambiental del uso de quinolonas y fluoroquinolonas en el sector acuícola.

Al administrar un antimicrobiano, este genera residuos que corresponden a la cantidad de antimicrobiano que no fue absorbido por el intestino humano o animal y es excretado a través de las heces a ambientes colindantes. Hasta el 90% de un antimicrobiano puede ser excretado en las heces, como se ha observado en aves de corral, y sólo una mínima cantidad es absorbida por el intestino, dejando gran parte del principio activo expuesto a otros organismos como bacterias, algas, microalgas, macrófitos, especies invertebradas y vertebradas. En particular, el equilibrio de las poblaciones bacterianas puede alterarse con el tiempo de exposición no intencional, creando un ambiente propicio para la proliferación de algas y ambientes anóxicos en agua (Janecko *et al*, 2016).

La degradación de fluoroquinolonas pueden generar metabolitos similares a otros compuestos de esta familia, como sucede con un metabolito activo de enrofloxacino, el cual es muy similar a ciprofloxacino, la fluoroquinolona más utilizada en medicina humana y que no debiese utilizarse en medicina veterinaria (Janecko *et al*, 2016). El uso de quinolonas genera un alto impacto ambiental, esto debido a sus propiedades de adsorción. Su vida media en el ambiente puede alcanzar los 100 días (Kümmerer, 2009; Janecko *et al*, 2016). La fuerte unión de las fluoroquinolonas al suelo, sedimentos de agua y materia fecal puede prolongar su tiempo de biodegradación (Hektoen *et al*, 1995; Cabello, 2004; Janecko *et al*, 2016). La solubilidad de algunas fluoroquinolonas puede llegar a 30 g/L (ciprofloxacino) y 130 g/L (enrofloxacino). Cuando un antimicrobiano supera la solubilidad de 1 g/L se considera una molécula hidrófila y, por lo tanto, relativamente resistente a hidrólisis. La contaminación con fluoroquinolonas en diferentes matrices acuáticas ha sido informada ampliamente en todo el mundo (Janecko *et al*, 2016).

En Chile los recintos acuícolas y sus jaulas están rodeados de diversos ambientes acuáticos donde se realiza pesca artesanal de diferentes mariscos y peces para el consumo humano, algunas de estas especies incluso se nutren con restos de alimentos no consumidos por los peces cultivados y también de sus heces, residuos que se acumulan debajo de las jaulas. Por ende, si los peces silvestres se alimentan de estos residuos, existe una gran posibilidad de que su carne esté contaminada con trazas de antimicrobianos, pudiendo entonces pasar al tracto digestivo de los

consumidores humanos (Fortt *et al*, 2007). Nuestro país carece de un programa de seguridad alimentaria y por ende no garantiza la ausencia de antibióticos residuales en la carne de salmón u otros productos, por lo cual no es aventurado especular acerca de que estas partidas de salmón no pueden ser comercializadas en el extranjero por el potencial riesgo de alterar la flora intestinal de la población y producir potenciales efectos tóxicos (Cabello, 2004). Además del potencial efecto tóxico en la flora de la población que consume esta carne y la intercambiabilidad de genes de resistencia, también hay que agregar que la industria acuícola a través de sus procesos de alteración de la microbiota ambiental, genera también cambios drásticos en el plancton de estos ambientes y estos cambios pueden potencialmente favorecer el flujo de información genética, facilitando la aparición de resistencia (Fortt *et al*, 2007).

El traslado de peces desde ambientes de agua dulce a ambientes marinos, parte del proceso de maduración del pez, también crea las condiciones para la migración de bacterias resistentes entre estos diferentes ambientes y la manipulación de grandes cantidades de quinolonas también pueden exponer al personal que trabaja en la industria acuícola y sus familiares, ya que pueden existir alteraciones en la flora de sus intestinos, piel, faringe y genitales, lo cual favorece la aparición y diseminación de bacterias resistentes (Fortt *et al*, 2007).

En el año 2005 se realizó un estudio acerca de residuos de tetraciclina y quinolonas en peces silvestres en la zona costera de Cochamó, Chile y los resultados confirmaron que los peces silvestres que circulan alrededor de los recintos acuícolas contienen cantidades detectables de antibióticos en su carne, por esto la contaminación necesita ser monitorizada temporal y espacialmente por sus implicaciones para la salud humana, animal y sus efectos sobre el medio ambiente, además los residuos antimicrobianos en estos peces pueden superar el máximo nivel permitido por organismos reguladores nacionales e internacionales (Fortt *et al*, 2007).

Los planes de crecimiento de la industria acuícola sugieren que estos problemas sanitarios y ambientales se mantendrán o se agudizarán a menos que la industria, los consumidores y las entidades gubernamentales encargadas de proteger la salud humana y animal, acuerden medidas que regulen el uso excesivo de antibióticos en esta industria (Millanao *et al*, 2011).

3.10 Hipótesis del estudio.

“El uso de quinolonas y fluoroquinolonas en el país continúa siendo excesivo, inadecuado y poco prudente, fundamentalmente en el sector productivo, que no responde al llamado que órganos internacionales competentes realizan para salvaguardar el uso responsable de los antimicrobianos, poniendo en riesgo la salud pública y el medioambiente, sin contribuir a la contención de la resistencia bacteriana”.

3.10.1 Antecedentes seleccionados que fundamentan la hipótesis del trabajo.

La OMS señala, con respecto a las fluoroquinolonas, que es necesario obtener información del uso de ellas en alimentos de origen animal y como primer paso obtener la documentación del uso total a escala nacional por especie, tipos de moléculas, dosis y distribución geográfica (WHO, 2000 c; Barrientos, 2006).

La OMS, la OIE y otros organismos, además, han reiterado el importante papel de las quinolonas y fluoroquinolonas como antibióticos de importancia crítica ante la batalla contra de bacterias resistentes (WHO, 2012). Dada la importancia clínica de las fluoroquinolonas en el tratamiento de diversas enfermedades en el hombre, hace necesario establecer sistemas de vigilancia que protejan a estos fármacos, para que sigan siendo una herramienta farmacológica útil en el tratamiento de las enfermedades infecciosas del hombre a través del tiempo (Barrientos, 2006). Además de lo anterior, la OMS ha propuesto que en el plano nacional se adopten medidas como hacer de la contención de la resistencia a los antimicrobianos una prioridad nacional, como se recomienda en la Estrategia Mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos y las Normas Internacionales de la OIE relativas a la prevención de la resistencia a los antimicrobianos (WHO, 2008). Entre otros puntos de importancia, se señala que se debe vigilar el empleo de antimicrobianos en animales en cuanto a cantidad de principio activo y pautas de uso, elaborar directrices destinadas a los veterinarios y otras personas responsables acerca de la prescripción y el uso correcto de los antimicrobianos, fomentar buenas prácticas de higiene y una gestión agrícola adecuadas para garantizar la salud de los animales y, por ende, la posible reducción

de la necesidad de utilizar antimicrobianos (WHO, 2008). Dado que en nuestro país se sigue una tendencia opuesta a las recomendaciones internacionales, o sea, se utilizan antimicrobianos de importancia crítica en otros campos a parte de la medicina humana, es necesario establecer qué es lo que está aconteciendo con el uso actual de fluoroquinolonas en Chile. Se debe determinar, por otro lado, si los procedimientos involucrados en el control de antimicrobianos, que existen en este momento en nuestro país, son adecuados y si el ejercicio de las acciones correspondientes se lleva a cabo correctamente, garantizando el adecuado empleo de estos fármacos antibacterianos (Barrientos, 2006).

En Chile, salvo los estudios realizados por nuestro grupo de investigación, son escasos los datos del uso de fluoroquinolonas en el sector productivo. La información que puede obtenerse son los principios activos registrados como medicamentos de uso veterinario y las especies donde son utilizados, sin embargo, no existe información clara acerca de cómo son administrados al animal o las cantidades en las que se utilizan. Además de lo anterior, tampoco se cuenta con información con respecto al destino que toma cada una de estas sustancias una vez que ingresaron al país. El único organismo que entrega reportes acerca del uso de antibióticos corresponde a Sernapesca, sin embargo, hasta 2014 no se reportaba el detalle de la cantidad de cada antimicrobiano utilizado en el área de acuicultura, además este reporte fue realizado en junio de 2015 y subido a la página de Sernapesca en 2016 (Sernapesca, 2015). Es necesario tomar en cuenta que en salmonicultura se utiliza la flumequina, un análogo estructural del ciprofloxacino, la fluoroquinolona más utilizada en medicina humana, según este estudio y anteriores, y no se está reportando oportunamente las cantidades utilizadas y tampoco el área de aplicación. Cabe señalar que una de las medidas que sugiere la OMS, es la de vigilar la resistencia a antimicrobianos en animales, seres humanos y alimentos, y utilizar datos integrados con miras a identificar la aparición de resistencias a antimicrobianos debido al uso no humano de estos y aplicar medidas oportunas para contener la resistencia a los antimicrobianos (WHO, 2008). Por esto que se considera crítico que, en nuestro país, no existe información oportuna y detallada del uso de antimicrobianos en medicina veterinaria, que permita llevar a cabo la tarea de vigilar la resistencia a antimicrobianos y establecer patrones. Además, se tiene conocimiento de que existen fluoroquinolonas usadas tanto en medicina humana como en veterinaria, como el ciprofloxacino y el norfloxacino. Junto lo anterior, en Chile,

se utilizan análogos estructurales en medicina humana y veterinaria, como el enrofloxacino y la flumequina con el ciprofloxacino.

Chile es el segundo productor mundial de salmones, además la salmonicultura en nuestro país es el segundo sector exportador, después del cobre (SalmónChile, 2016), tales condiciones determinan que el uso de antibacterianos, entre ellos quinolonas y fluoroquinolonas, sean de gran utilidad terapéutica para enfrentar las enfermedades infecciosas que afectan a dicho sector productivo (Barrientos, 2006). Por lo tanto, resulta de particular importancia caracterizar cualitativamente y cuantitativamente el uso de esta familia de antibacterianos y comparar, estas características, con los perfiles de medicina humana. A pesar de las alarmantes diferencias entre los volúmenes de antibióticos utilizados en Chile y Noruega, esta situación sigue ocurriendo. Por ejemplo, la industria Cermaq en su reporte en el año 2014, declaró que utilizó 279 gramos de antibióticos para producir una tonelada de salmón en Chile, mientras que la misma firma, en Noruega, utilizó 4,8 gramos para producir la misma cantidad de salmón (Cermaq, 2014; Cabello *et al*, 2016). Estas diferencias en el uso de antibióticos por las mismas compañías industriales, en Chile y en Noruega, indicarían importantes divergencias en la calidad del manejo sanitario de la salmonicultura en los dos países (Millanao *et al*, 2011). Es de suma importancia agregar que en el último reporte de Sernapesca, en el año 2015, aún figuran cantidades altas del uso de antimicrobianos, como por ejemplo la empresa operadora Novaustral, donde se utilizaron 114 gramos de antimicrobianos para producir una tonelada de salmón. Entre la lista de todas las empresas operadoras reportadas, Novaustral fue la que utilizó un menor volumen de antimicrobiano, mientras que la que utilizó la mayor cantidad, fue la empresa operadora Engorda austral, que utilizó la alarmante cifra de 1.170 gramos de antimicrobiano por tonelada de salmón (Sernapesca, 2015). Además de las alarmantes diferencias entre los volúmenes utilizados por Chile en comparación con Noruega, en Chile el uso de fluoroquinolonas en acuicultura, incluso, ha superado más de 10 veces la cantidad de fluoroquinolonas utilizadas en medicina humana, por algunos años (Cabello *et al*, 2016). Cabe señalar, también, que las fluoroquinolonas en Chile son empleadas, además, en áreas de producción avícola, de cerdos, bovinos, caballos, caprinos y ovinos, por lo cual 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, actualmente.

Los antimicrobianos utilizados en acuicultura en gran parte son administrados a través del alimento y de vez en cuando a través de baño, donde peces o mariscos son inmersos en un recipiente que contiene el antimicrobiano. Generalmente se administran antimicrobianos a grupos de peces enfermos y sanos, de igual manera. Hasta el 80% de los antimicrobianos quedan depositados en el agua en forma de sedimento, cerca de los sitios de aplicación y en ausencia de colectores que atrapen el alimento que no fue comido. Los antimicrobianos en el alimento ingerido, pero no absorbidos, junto con sus metabolitos en las heces, orina y otras secreciones son depositados como sedimento y mantienen su actividad antimicrobiana prácticamente intacta (Björklund *et al*, 1990; Samuelsen *et al*, 1992; Hektoen *et al*, 1995; Sørum, 2008; Cabello *et al*, 2016). Esta situación favorece la exposición del antimicrobiano a las bacterias y, por ende, favorece la selección de resistencia por parte de éstas, lo que finalmente facilita el paso de genes resistentes al ser humano, principalmente a aquellos que desarrollan sus labores cerca de los centros de cultivo (ver Figura N° 5).

El uso de quinolonas y fluoroquinolonas en nuestro país, en distintos ecosistemas, es intenso, con escaso control y aparentemente poco prudente, por lo tanto, es necesario que todas las instituciones ligadas al uso de antimicrobianos a escala nacional, logren una acción conjunta para contener el avance de resistencia (Barrientos, 2006). Para este punto, es importante crear un grupo de trabajo nacional para la contención de la resistencia a los antimicrobianos debida al uso humano y no humano de éstos, integrado por representantes de los Ministerios de Salud y Agricultura (y otros, según corresponda) y todas las partes interesadas: profesionales médicos y veterinarios, organizaciones de agricultores y ganaderos, industria alimentaria, industria farmacéutica, entre otros (WHO, 2008). Por otro lado, determinar y actualizar los datos que ya se poseen, permitirá analizar y conocer en qué ecosistemas están ejerciendo mayor presión selectiva y, por lo tanto, desarrollar estrategias preventivas que limiten su uso excesivo para así proteger y resguardar una familia de antimicrobianos de gran importancia en la medicina humana.

La obtención de datos de consumo de quinolonas y fluoroquinolonas en el país, servirá de antecedente para demostrar la urgente necesidad de instaurar una política nacional del uso de antimicrobianos, a través de un sistema centralizado y que considere el concepto de “Una Salud”, resguardando el uso prudente y racional de antimicrobianos en medicina humana, veterinaria y considerando el bienestar del medioambiente. Los antecedentes que hasta ahora han sido expuestos,

determinan la necesidad de realizar estudios que permitan conocer la cantidad de quinolonas y fluoroquinolonas a nivel nacional, esto es las cantidades importadas para medicina humana y para medicina veterinaria.

4. OBJETIVO GENERAL Y OBJETIVOS ESPECÍFICOS

4.1 Objetivo General.

“Determinar, mediante un estudio retrospectivo, el arsenal farmacológico de quinolonas y fluoroquinolonas existente en el país durante los años 2013, 2014 y 2015 de manera cualitativa y cuantitativa”.

4.2 Objetivos Específicos.

- 1.- Identificar las quinolonas y fluoroquinolonas que se internan al país para medicina humana y medicina veterinaria (cualitativo).
- 2.- Determinar la cantidad de quinolonas y fluoroquinolonas totales que ingresan al país, durante los años 2013, 2014 y 2015 (cuantitativo).
- 3.- Determinar el porcentaje del ingreso de quinolonas y fluoroquinolonas que corresponde a medicina humana y medicina veterinaria.
- 4.- Averiguar y verificar si se dio cumplimiento a las exigencias con respecto a autorizaciones de uso y disposición por parte del ISP y SAG, para así garantizar la eficiencia, seguridad y elaboración con los más altos estándares de calidad del fármaco a comercializar.
- 5.- Establecer los patrones de uso de quinolonas y fluoroquinolonas.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Fuentes de Información.

5.1.1 Autorización de Uso y Disposición.

Según la Ley 18.164, que establece normas de carácter aduanero, en sus artículos 2, 3, 4 y 5, concede funciones y responsabilidades al Instituto de Salud Pública (ISP) y al Servicio Agrícola y Ganadero (SAG), los cuales deben dar su visto bueno y autorización a las mercancías correspondientes a productos farmacéuticos para uso humano o veterinario, respectivamente. Los importadores gestionan la internación, destinación, uso y disposición de productos al país, debiendo seguir las normativas correspondientes. Estos productos quedarán bajo la responsabilidad del consignatario de las mismas y no podrán ser consumidos, vendidos, cedidos o dispuestos a ningún título hasta que el ISP y SAG den su autorización de uso y disposición. Los importadores deberán seguir las normativas correspondientes y no comercializar, utilizar o ceder la mercancía sin el visto bueno de estos organismos, ya que estos se encargan de asegurar la eficacia, seguridad y respaldo científico, para poder llevar a cabo el registro.

5.1.1.1 Servicio Agrícola y Ganadero (SAG).

Para poder acceder a la información de autorizaciones de uso y disposición realizadas por el SAG, se debió hacer el mismo proceso que se realizó en el ISP. Se debe ingresar a la página web correspondiente al SAG y visitar el apartado correspondiente a “Ley de Transparencia”. De igual manera que en el ISP, la solicitud puede realizarse presencialmente a través de una solicitud en papel o vía electrónica. Los plazos para responder a la solicitud son iguales que en el caso del ISP, 20 días hábiles y 10 días hábiles extra por concepto de prórroga. La solicitud se hizo a través de la vía electrónica, a nombre de Claudio Siegel Tike y se solicitó la información sobre las autorizaciones de uso y disposición de quinolonas, fluoroquinolonas, tetraciclinas y fenicoles,

realizadas en el período de 2013-2015 (ver anexo N° 4). Al igual que en la solicitud del ISP, se adjuntó a la solicitud una lista de los principios activos solicitados en detalle, con nombre genérico y marcas. En el anexo N° 5 se puede observar el comprobante de recibo de la solicitud realizada.

5.1.1.2 Instituto de Salud Pública (ISP).

La autorización de uso y disposición de los principios activos y medicamentos para medicina humana se realiza en la Unidad de Certificación, Internación y Renovación (UCIREN) del ISP. Para poder acceder a esta información, se realizó una solicitud a través de la “Ley de Transparencia”. Dicha Ley en su artículo 1° dispone que regula el principio de transparencia de la función pública, el derecho de acceso a la información de los órganos de la Administración del Estado, los procedimientos para el ejercicio del derecho y para su amparo, y las excepciones a la publicidad de la información. Para solicitar la información requerida, se puede realizar una petición por escrito o vía electrónica a través del apartado de “Ley de Transparencia” en la página web del ISP. Se realizó la solicitud a nombre de Claudio Siegel Tike, vía electrónica (ver anexo N° 1), solicitando los registros de autorización y disposición correspondientes a quinolonas, fluoroquinolonas, tetraciclinas y fenicoles registrados en el país para uso humano, en el período de 2013-2015. Se adjuntó a la solicitud una lista de los principios activos solicitados en detalle, con nombre genérico y marcas. En el anexo N° 2 se adjunta el recibo enviado por parte del ISP para acusar recibo de la documentación. Una vez recibida la información, el proceso puede tardar 20 días hábiles y 10 días extra por concepto de prórroga. Todos los pasos del proceso fueron informados vía correo electrónico, incluso informando cuando comenzó el período de prórroga.

Esta información fue revisada y extraída por el personal del ISP. Este documento en formato Excel® está dividido en dos, conteniendo la información de los principios activos importados como producto terminado o como materia prima. Entre la información que entrega este documento para producto terminado, se encuentran: N° de referencia de solicitud, fecha de solicitud, principio activo, cantidad, unidad de medida (declarada), descripción del envase (declarado). En cambio, la información que entrega para el producto como materia prima, sólo se encuentra: N° de referencia de solicitud, fecha de solicitud, denominación química y genérica, cantidad y unidad de medida.

Como respuesta, se obtuvo finalmente los datos correspondientes de principios activos como ácido pipemídico, ciprofloxacino, gatifloxacino, gemifloxacino, levofloxacino, moxifloxacino y ofloxacino.

Una vez obtenida la información, se calculó la cantidad de principio activo para cada uno de los registros y se sumó a la cantidad de materia prima importada, para luego comparar la cantidad obtenida a través de DATASUR y a partir de la información entregada por el ISP.

5.1.2 Importaciones.

Para la recolección de las cantidades de quinolonas y fluoroquinolonas importadas en medicina humana y medicina veterinaria se utilizará la base de datos DATASUR, la cual corresponde a una herramienta de inteligencia comercial de importancia en América, propiedad de la consultora Macroscopic Chile Limitada. Esta herramienta es un eficiente y rápido motor de búsqueda en los países de América y la Unión Europea, en donde se puede ver en detalle las importaciones y exportaciones de los principales países de ambos continentes. La información obtenida de las importaciones de los antimicrobianos en estudio a través de este motor de búsqueda puede estar en formato Excel®, Access®, entre otros. En cuanto a Macroscopic Chile, es una empresa que lleva varios años trabajando en asesoría de mercado, recopilando información de discos compactos por periodos anuales con su producto INFOADUANA, que es un motor de búsqueda de la totalidad de los registros de la Aduana de Chile.

Debido a que DATASUR es una herramienta de inteligencia comercial disponible de forma Online, la extracción de datos desde sus motores de búsqueda se ha utilizado en los trabajos de Ana Millanao, Marcela Barrientos, entre otros, por lo tanto, es una fuente validada para extracción de datos. Por otra parte, DATASUR declara que los datos son obtenidos de fuentes fidedignas y oficiales, siendo respaldados por más de 50 instituciones en América Latina, entre ellas Asexma, Asia Pacific, CADEXCO, Cámara Chileno Argentina, Cámara Oficial Española de Comercio de Chile, COMPRAMIN, MERCOSUR AHK, entre otros.

La búsqueda de los principios activos en DATASUR se lleva a cabo de la siguiente manera: el motor de búsqueda de DATASUR posee varios campos que pueden ser llenados a la hora de buscar cada principio activo. Entre los campos disponibles se encuentran: Operación, desde, hasta, año, producto, marca, importador, RUT, posición arancelaria, compañía de transporte, N° de aceptación, entre otros. En este caso, se consideró la búsqueda por cada principio activo y cada una de sus marcas registradas en Chile, fijando los campos correspondientes a la fecha y año. Los principios activos fueron buscados genéricos y como marca, por separado. Una vez realizada la búsqueda, la base de datos da la opción de bajar la información buscada en formato Excel® o una visualización previa. Entre los datos que entrega la base de datos, se encuentran: día, mes, año, aduana, número de aceptación, RUT, verificación de RUT, importador, posición arancelaria, producto, marca, variedad, descripción, país de origen, país de adquisición, vía de transporte, forma de pago, puerto, puerto de desembarque, compañía de transporte, tipo de bulto, peso bruto, cantidad, unidad, descripción arancelaria, unidades físicas, medidas físicas, entre otros.

5.2 Procesamiento y presentación de datos.

Una vez que realizada la búsqueda de las quinolonas y fluoroquinolonas importadas y autorizadas para uso y disposición en medicina humana, se procedió a sumar las cantidades obtenidas en kilos netos de cada principio activo.

El peso neto, según la regla N°3 sobre unidades del Arancel Aduanero Chileno, corresponde a la mercadería desprovista de sus envases y embalajes. Se utilizó esta información y las unidades físicas para obtener la cantidad de cada principio activo. Según los datos obtenidos, se calculará entre otros datos, el porcentaje de variación por año y la variación promedio según la fórmula:

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

Una vez obtenidos los resultados, se compararon las cantidades de quinolonas y fluoroquinolonas que se utilizan en medicina humana y veterinaria, además de su variación por año y promedio, según los objetivos de este trabajo.

5.3 Presentación de los resultados.

Se comparó las cantidades de quinolonas y fluoroquinolonas que se utilizaron en medicina humana y 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

En Australia, en el año 2005, se celebró la primera reunión de expertos de la OMS con respecto a los antimicrobianos de importancia crítica (*Critically Important Antimicrobials*). Durante aquella reunión, los expertos acordaron realizar una lista de las clases de antimicrobianos utilizados en salud humana y los categorizaron en tres grupos en base a criterios desarrollados en la reunión: críticamente importantes, muy importantes, e importantes. El año 2007 se realizó una segunda reunión de expertos en Dinamarca para reevaluar los criterios y reajustar la lista de antimicrobianos debido a la aparición de nuevos principios activos. En esta reunión se solicitó dar prioridad a los agentes dentro de la categoría de “críticamente importantes” y la asignación de recursos en medidas para evitar la resistencia a antimicrobianos urgentemente. Dentro del grupo de críticamente importantes se encuentran las fluoroquinolonas, cefalosporinas de 3ª y 4ª generación y los macrólidos. En el año 2009 se formó un grupo asesor de la OMS encargado de la vigilancia integrada de la resistencia a antimicrobianos (*Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance*). Desde su formación, se han reunido al menos en tres ocasiones para discutir y actualizar el listado de CIA de acuerdo a la aparición de nuevos principios activos. A partir de 2011, se incluyeron al listado los antimicrobianos utilizados en animales con el fin de facilitar la detección de aquellos antibióticos análogos y que pueden presentar más fácilmente la aparición de resistencia antimicrobiana hacia ciertos principios activos (WHO, 2011).

Como se mencionó anteriormente, las fluoroquinolonas fueron categorizadas como “críticamente importantes” debido a que cumplen con dos criterios fundamentales. El primer criterio se refiere a que el agente antimicrobiano es la única terapia disponible o parte de terapias disponibles limitadas para el tratamiento de enfermedades humanas graves. Un ejemplo de esto es su uso en el tratamiento de infecciones por *Campylobacter* spp, *Salmonella* spp y *Shigella* spp multirresistente. El segundo criterio se refiere a que el antimicrobiano se puede utilizar en el tratamiento de infecciones en caso de: (1) un agente bacteriano es transmitido a un humano desde una fuente no humana causando una infección, (2) un agente bacteriano adquiere genes de resistencia a partir de fuentes no humanas causando una infección. Un ejemplo de esto es la transmisión de *Campylobacter* spp y Enterobacterias como *E. coli* y *Salmonella* spp a partir de fuentes no humanas (WHO, 2011).

En el listado de antimicrobianos “críticamente importantes” aparecen las quinolonas y fluoroquinolonas utilizadas en medicina humana y veterinaria. Si bien no aparecen todas, se muestran las más representativas por grupo. El documento está dirigido a autoridades encargadas de salud pública y animal, veterinarios y otros involucrados en el manejo de la resistencia a antimicrobianos para asegurar que estos agentes sean utilizados con prudencia y responsabilidad en medicina humana y veterinaria. Por esto es importante mencionar que en el listado figuran algunos agentes que sólo deberían usarse en medicina humana y otros en medicina veterinaria, como, por ejemplo, danofloxacino, difloxacino, enrofloxacino, ibafloxacino, marbofloxacino y orbifloxacino (WHO, 2011).

A pesar que organizaciones como la OMS han hecho un llamado a utilizar antimicrobianos de importancia crítica con responsabilidad y prudencia, aparentemente en Chile y en otras partes del mundo, parece no existir conciencia respecto de la importancia del conocimiento de los sitios de uso y de la propagación total de antimicrobianos que son utilizados en medicina humana en comparación con los utilizados en medicina veterinaria, sobre todo cuando se trata de estructuras químicas iguales o semejantes, las cuales determinan a través de presión de selección, el aumento de cepas bacterianas mutantes resistentes donde quiera que ellas sean usadas (WHO, 2000c; Barrientos, 2006).

Una de las áreas donde utilizan antibióticos en grandes cantidades corresponde a la acuicultura, llegando a cientos de toneladas de antimicrobianos anualmente para prevenir y tratar infecciones bacterianas. La presencia de estos antimicrobianos en el ambiente acuático permite la selección de genes resistentes en bacterias y su transferencia. En Chile la exportación de salmones incrementó, aproximadamente, de 200.000 toneladas en el año 2000 a cerca de 400.000 toneladas en 2007 (Cabello *et al*, 2013; Cabello *et al*, 2016). En algunos países el uso de antimicrobianos en la producción de animales terrestres supera su uso en medicina humana y este hallazgo también se podría estar presentando en el sector acuícola. En Chile, por ejemplo, el uso de fluoroquinolonas en la acuicultura superó, en cantidad, diez veces su uso en medicina humana por algunos años (Rico *et al* 2013, Cabello *et al*, 2016). Dada la productividad de esta industria en nuestro país, resulta de particular importancia conocer el volumen de las importaciones y el volumen de autorizaciones y disposición, así como también conocer las otras áreas en las que se utilizan antimicrobianos. La importancia fundamental de obtener tal conocimiento, radica en poder dimensionar el grado de

presión de selección que se está ejerciendo sobre los ecosistemas microbianos y, por otro lado, determinar si los procedimientos reglamentarios que controlan y regulan el uso de estos compuestos están protegiendo la salud pública, cautelando su uso prudente y racional en los ámbitos donde ellos son utilizados (Barrientos, 2006).

En la presentación de resultados, se considerará los datos obtenidos de importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas en el período comprendido entre 2013 y 2015, datos que vendrán a complementar y actualizar la información de las importaciones y autorizaciones de uso y disposición recolectados por nuestro grupo de trabajo desde el año 1998. Los datos fueron obtenidos de dos fuentes: el sistema DATASUR, base de datos en línea donde se obtuvieron datos de importación y exportación del país. La otra fuente corresponde a datos de las autorizaciones de uso y disposición obtenidos de ISP a través de solicitud por Ley de transparencia.

6.1 Quinolonas y Fluoroquinolonas autorizadas para uso y disposición en medicina veterinaria por el SAG.

El 11 de febrero de 2016 fue ingresada una solicitud por Ley de transparencia por parte del Sr. Claudio Siegel Tike dirigida al SAG, a través de vía electrónica (ver anexo N° 7). En esta solicitud por Ley de transparencia se solicitó las autorizaciones de uso y disposición de los principios activos tales como, fenicoles, tetraciclinas, quinolonas y fluoroquinolonas. Dentro de las quinolonas y fluoroquinolonas solicitadas se encuentran el ácido oxolínico, ciprofloxacino, danofloxacino, enrofloxacino, flumequina, norfloxacino, pradofloxacino y orbifloxacino. En el anexo N° 5 se presenta el acuse de recibo por parte del SAG. La solicitud contempló los principios activos en su forma genérica y además en sus respectivas marcas. A partir de dicho ingreso debió esperar 20 días hábiles además de 10 días hábiles extra por concepto de prórroga, plazo máximo de espera estipulado por la Ley de transparencia. El día 24 de marzo de 2016, el SAG envió su respuesta por vía electrónica (ver anexo N° 6). En dicho documento, firmado por Angel Sartori Arellano, Director Nacional del SAG, se deniega la entrega de información requerida, en virtud de la causal de **“secreto o reserva prevista en el artículo 21 N° 1 literal c) de la Ley N° 20.285”**. Las razones de la negativa a entregar la información solicitada se explican en el punto 4 de dicho

documento, el cual se cita a continuación: **“el Servicio Agrícola y Ganadero no tiene sistematizada la información sobre autorizaciones de uso y disposición, por tanto, para dar una respuesta en los términos requeridos se tendría que acudir a las bodegas del Servicio para revisar manualmente cada una de las solicitudes de disposición y uso presentadas por los terceros interesados, lo que supondría revisar, aproximadamente, 1.500 disposiciones por año y, por tanto, en el período 2013-2015, alrededor de 4.500 documentos. Lo anterior, implicaría para el Servicio destinar a varios funcionarios a la atención de dicha solicitud de información, en desmedro del cumplimiento de otras funciones públicas que les han sido encomendadas, o bien, desatender otras solicitudes de acceso a información pública.** En el documento enviado por el SAG, además de la negativa a transparentar la información solicitada, también se señala que la respuesta puede ser impugnada ante el consejo de transparencia, mediante la interposición de la reclamación a que se refiere el artículo 24 de la Ley N° 20.285, dentro del plazo de 15 días hábiles desde la notificación del documento con la respuesta. Este trámite fue realizado dentro del plazo que fue establecido, para insistir en la entrega de la información solicitada al SAG. En el anexo N°10 se presenta el formulario de impugnación. Tal como se señala en lo anterior, la respuesta del SAG fue impugnada a nombre de Claudio Siegel Tike y al momento de escribir este estudio (ver anexo N° 7), la solicitud se encontraba en estado de “Ingreso a Unidad de Reclamos”, con fecha de ingreso 18 de abril de 2016, sin embargo, el día 12 de agosto de 2016 finalmente llegó la respuesta del consejo para la transparencia. El proceso de esta impugnación y la respuesta puede ser revisada y a través del siguiente link:

http://www.consejotransparencia.cl/consejo/stat/search/search_results.html?filtro_busqueda=seguimiento

El caso está ingresado bajo el rol C1271-16, a nombre de Claudio Siegel Tike y se señala de tipo “Amparo”. Si se ingresa al detalle del caso se puede observar el historial, el cual entrega la información de “Estado” del caso, fecha y días corridos. Además de esto, se informa que la tramitación de un reclamo ante el Consejo para la Transparencia es de 120 días corridos. El plazo podría extenderse excepcionalmente dependiendo de su complejidad o debido a medidas que aporte el Consejo Directivo para una mejor resolución del caso. El consejo para la transparencia respondió de la misma forma que el SAG, rechazando la solicitud de amparo debido a que la información no está sistematizada y que la búsqueda puede resultar en desmedro de las actividades del personal.

En el documento, además, se informa que la información está distribuida en distintas oficinas, donde se mencionan las oficinas Metropolitana y Aeropuerto, correspondientes a la Región Metropolitana, y oficinas de Valparaíso y El Sauce, de la Región de Valparaíso.

Debido a la negativa del SAG a entregar los datos solicitados, no se pudo obtener la información. El Servicio Agrícola y Ganadero, junto con el Instituto de Salud Pública de Chile, ejercen la importante tarea de fiscalización en la internación de sustancias como medicamentos de uso veterinario y humano al país, función y responsabilidad que fueron concedidas a estos organismos del Estado a través de la Ley 18.164. La importancia de dicha tarea radica en la protección de la población y la garantía de que los productos importados sean seguros, eficaces y tengan un adecuado respaldo científico, condiciones que exige su registro (Barrientos, 2006). Ante este escenario, cabe señalar, que a lo menos, llama mucho la atención que este organismo del Estado se negara a transparentar la información solicitada, ya que al tomar en cuenta su importante papel como ente fiscalizador, se esperaría que al menos los registros de autorización y disposición de medicamentos de uso veterinario tan importantes como los antibióticos, no estuviesen en las bodegas de las distintas oficinas la institución, sino que sistematizados digitalmente para optimizar la fiscalización misma de dichos medicamentos cada vez que entran al país. La primera vez que se solicitó la misma información al SAG para realizar un estudio similar, fue en el año 2001, donde se revisó de manera manual aproximadamente siete mil registros, ordenados correlativamente según se fue autorizando desde el año 1998 hasta junio de 2000, encontrándose la información en formato papel (Millanao, 2002). Resulta increíble que habiendo transcurrido más de quince años, aún no exista una base de datos que contenga información tan importante como la autorización de uso y disposición de cada producto veterinario que entra al país, siendo que la misma información, en su contraparte el ISP, se encuentra sistematizada y disponible para el ingreso de su personal, no distribuida en más de una oficina y región. El ISP participa activamente en el proyecto SICEX, Sistema Integrado de Comercio Exterior, donde el importador e intermediarios autorizados, responsables de tránsito de mercancías, pueden realizar trámites necesarios para materializar electrónicamente sus operaciones de comercio exterior. Lo anterior contribuye a, entre otras cosas, mejorar los sistemas de fiscalización existentes mediante el uso de información oportuna, de calidad y una mayor coordinación entre los órganos participantes.

El SAG figura como uno de los órganos participantes de este proyecto, pero aún no tiene un sistema o base de datos que contenga las autorizaciones de uso y disposición de cada producto que entra al país, a pesar de la importancia que tiene esta información para este órgano en su rol fiscalizador. El SAG declara entre sus objetivos estratégicos, entre otras cosas, potenciar su rol fiscalizador, optimizar sus procesos, contar con información pertinente, confiable y oportuna, disponer de la infraestructura y equipamiento acorde al servicio, además de declarar valores institucionales como transparencia, compromiso y colaboración, todo esto, finalmente, no se ve reflejado en la negativa de transparentar la información solicitada y mucho menos en los argumentos señalados en el documento de respuesta, donde se menciona que el requerimiento de esta información puede “distraer indebidamente a los funcionarios del cumplimiento regular de sus labores habituales”, cuando este estudio busca fomentar y contribuir, de alguna manera, con el uso racional de medicamentos, para así salvaguardar el bienestar de la Salud Pública de nuestro país.

De esta manera, no se pudo obtener la información correspondiente a las autorizaciones de uso y disposición de principios activos como ácido oxolínico, ciprofloxacino, danofloxacino, norfloxacino, pradofloxacino, enrofloxacino y flumequina.

Debido a la negativa del SAG para entregar la información correspondiente a las autorizaciones de uso y disposición de quinolonas y fluoroquinolonas de uso veterinario, no pudo realizarse una comparación como se realizó en medicina humana, sin embargo, de igual manera se presentaron los datos obtenidos de DATASUR y se compararon con respecto a los datos obtenidos en medicina humana. Gracias a los datos, pudo realizarse un análisis acerca de las cantidades importadas y usadas de quinolonas y fluoroquinolonas, además de comparar las cantidades de estos principios activos destinados a medicina humana, sus respectivas autorizaciones y medicina veterinaria.

En este trabajo también se incluyen datos obtenidos en el año 2012 con respecto a la importación de quinolonas y fluoroquinolonas, con el objetivo de complementar este estudio.

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

Los datos obtenidos de las distintas quinolonas y fluoroquinolonas autorizadas por el ISP para uso y disposición en medicina humana durante el período 2013-2015, se presentan en la tabla N° 4, donde se observan los distintos principios activos y las cantidades totales autorizadas de cada uno de ellos. Pasado el período de espera, el ISP respondió vía correo electrónico y en éste adjuntó el recibo de respuesta afirmativa (ver anexo N° 3) y además un documento con formato Excel® que contenía alrededor de 600 registros vigentes correspondientes a las quinolonas, fluoroquinolonas, tetraciclinas y fenicoles autorizados para uso y disposición en el período de 2013-2015. Se autorizaron para uso y disposición en medicina humana la quinolona ácido pipemídico, así como las fluoroquinolonas ciprofloxacino, gatifloxacino, gemifloxacino, levofloxacino, moxifloxacino y ofloxacino. Se autorizaron para uso y disposición en medicina humana, un total de 73,2 toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas durante el período de 2013-2015, de las cuales 0,1 toneladas correspondieron al grupo de quinolonas y 73,1 toneladas correspondieron al grupo de las fluoroquinolonas. Las cantidades autorizadas por año fueron las siguientes: el año 2013 se autorizaron 18,2 toneladas, mientras que el año 2014 la cantidad autorizada aumentó a 38,2 toneladas y el año 2015 volvió a disminuir, alcanzando una cantidad de 16,7 toneladas (ver gráfico N° 4). Se desprende de lo anterior, que las cantidades autorizadas para uso y disposición en medicina humana tuvo un crecimiento abrupto el año 2014, situación que se observó también en los datos obtenidos de DATASUR (ver gráfico N° 5).

El ciprofloxacino fue el principio activo más autorizado para uso y disposición por el ISP, alcanzando una cifra de 55,2 toneladas, durante el período de estudio. Esta cifra correspondió al 75,4% del total de las autorizaciones por parte del ISP en el período de estudio (ver gráfico N° 15). De este mismo principio activo se autorizaron 15,7 toneladas el año 2013, mientras que el año 2014 la cantidad autorizada aumentó a 29,1 y el año 2015 disminuyó a 10,4 toneladas. En el segundo lugar el principio activo más autorizado para uso y disposición fue levofloxacino alcanzando un total de 16,6 toneladas en el período de estudio. Esta cantidad correspondió al 22,7% del total de las autorizaciones por parte del ISP en el período 2013-2015.

De levofloxacino se autorizaron 2,1 toneladas, mientras que el año 2014 la cantidad autorizada aumentó a 8,7 toneladas y luego en 2015 volvió a disminuir para alcanzar una cantidad de 5,8 toneladas. El moxifloxacino alcanzó la cantidad de 1,3 toneladas autorizadas durante el período de estudio, ocupando el tercer lugar de las autorizaciones dentro del total de medicina

humana. Esta cantidad correspondió al 1,8% del total de las autorizaciones por parte del ISP en el período de estudio. Las cantidades totales autorizadas por año fluctuaron entre los 442,9 kilos totales en el año 2013, disminuyendo levemente el año 2014 a 323,2 kilos totales, para luego volver a aumentar su cantidad a 510,6 kilos en el año 2015. En el cuarto lugar aparece el ácido pipemídico con un total de 0,1 toneladas autorizadas. No existe registro de que este principio activo se haya autorizado en el año 2013, pero en el año 2014 y 2015 se autorizaron 67,8 y 3,4 kilos respectivamente. El ácido pipemídico, junto a principios activos como gatifloxacino, gemifloxacino y ofloxacino corresponden al 0,1% del total de las autorizaciones por parte del ISP en el período de estudio, ya que la cantidad de autorizaciones son mucho menores en comparación a las demás. Por ejemplo, la cantidad de ofloxacino autorizada en el año 2013 fue de 0,02 kilos, mientras que en el año 2014 y 2015 alcanzó una cantidad de 0,01 kilo. Con estas cifras, el ofloxacino se convirtió en la fluoroquinolona con menor cantidad de autorización y disposición.

6.3 Datos obtenidos del sistema DATASUR.

6.3.1 Quinolonas y fluoroquinolonas importadas al país, según sistema DATASUR.

La búsqueda arrojó alrededor de 1000 registros. De esta manera se pudieron discriminar registros que no correspondían al principio activo buscado o si el principio activo es utilizado como estándar en los distintos laboratorios. Estos últimos registros no fueron considerados para realizar el cálculo de las cantidades por principio activo. Cabe señalar que los datos de mayor importancia para este estudio son los correspondientes a la fecha, nombre del principio activo o marca, cantidad, unidad, peso bruto, unidades físicas y medidas físicas. Sólo de esta manera se podrá llevar a cabo el cálculo correspondiente a la cantidad de principio activo por cada registro.

Los datos obtenidos de las importaciones de las distintas quinolonas y fluoroquinolonas en el período 2013-2015 se presentan en la tabla N° 1, donde puede observarse los distintos principios activos y las cantidades totales de cada uno de ellos. Estas cantidades corresponden a la suma de importaciones totales por cada principio activo. En la tabla se separaron las quinolonas de las fluoroquinolonas. En la importación de quinolonas figuran el ácido nalidíxico, ácido pipemídico y

ácido oxolínico. En la importación de fluoroquinolonas figuran ciprofloxacino, danofloxacino, enrofloxacino, flumequina, gatifloxacino, gemifloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, ofloxacino y pradofloxacino. En conjunto se importó, durante el período 2013-2015, un total de 148,8 toneladas totales de quinolonas y fluoroquinolonas. De este total, 1,1 tonelada correspondió a importación de quinolonas y 147,7 toneladas correspondió a importación de fluoroquinolonas. Si se considera que el año 2012 se importaron 29,7 toneladas totales de quinolonas y fluoroquinolonas, se puede observar que hubo un aumento de 52,6% entre los años 2012 y 2013, ya que el año 2013 se importaron 45,3 toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas. Además de esto, el año 2014 siguió aumentando la cantidad de importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas, llegando a un total de 64,9 toneladas totales. En el año 2015 se encontró una disminución de importaciones, calculándose un total de 38,5 toneladas totales de quinolonas y fluoroquinolonas para ese año (ver gráfico N° 1).

La quinolona que alcanzó el mayor volumen de importación durante el período de estudio, fue el ácido oxolínico, de uso exclusivo veterinario y sólo en acuicultura, alcanzando una cifra de 1 tonelada. El ácido oxolínico es una quinolona que por muchos años fue la más importada en nuestro país, alcanzando la cifra de 144,5 toneladas en el período de 2002-2005 (Barrientos, 2006). Si se compara con los períodos anteriores, se puede observar que la importación de ácido oxolínico ha disminuido prácticamente 144 veces. Sin embargo, cabe mencionar que no se encontraron registros de importaciones de esta quinolona desde el año 2008 hasta el 2013, por lo tanto, se dejó de importar al país por seis años, para luego comenzar a importarse nuevamente el año 2014. La importación de esta quinolona superó ampliamente las importaciones del ácido pipemídico, quinolona importada para ser utilizada en medicina humana, la cual sólo alcanzó un total de 0,1 toneladas en el período estudiado. Dentro del grupo de las fluoroquinolonas, la que alcanzó el mayor nivel de importación durante el período en estudio fue ciprofloxacino (principalmente de uso en medicina humana y en menor escala en medicina veterinaria), alcanzando la cifra de 59,2 toneladas. El año 2013 se importaron 19,3 toneladas de ciprofloxacino, cantidad que varió de forma mínima comparada a las 20 toneladas importadas el año 2012, sin embargo, en el año 2014 aumentó abruptamente la cantidad importada, alcanzando las 29,3 toneladas. En el año 2015, se registró una disminución en la importación de ciprofloxacino, alcanzando 10,5 toneladas.

Si bien el ciprofloxacino fue la fluoroquinolona que se importó en mayor cantidad, en segundo lugar, se encontró el enrofloxacin, fluoroquinolona utilizada exclusivamente en medicina veterinaria y que alcanzó una cantidad de 43,2 toneladas en el período estudiado. La importación de enrofloxacin el año 2013 alcanzó una cantidad de 15 toneladas, cantidad que superó de forma importante las 3,9 toneladas importadas en el año 2012. Se desconoce el motivo de tal abrupto aumento. En el año 2014 alcanzó una cantidad de 14,9 toneladas y en el año 2015 alcanzó la cantidad de 13,3 toneladas. Estos resultados demuestran que en el período estudiado la cantidad importada de enrofloxacin prácticamente se mantuvo. En tercer lugar, se encontraron las importaciones de flumequina, la cual alcanzó una cantidad de 25,7 toneladas importadas en el período de estudio. En el año 2013 se registró la cantidad de 8 toneladas importadas de flumequina, mientras que, en los años 2014 y 2015, alcanzó una cantidad de 10,1 y 7,5 toneladas respectivamente. Es importante mencionar que esta fluoroquinolona es utilizada principalmente en el sector acuícola y dejó de importarse en Chile desde el año 2008 al año 2012. El año 2013 volvió a importarse, a pesar que tiene una estructura química muy similar al ciprofloxacino y que podría generar resistencia cruzada con una fluoroquinolona que es un antibacteriano muy importante en medicina humana (DANMAP, 2000; Barnard&Maxwell, 2001). Cabe mencionar también que la flumequina, junto a otros antibióticos como el ácido oxolínico, puede producir un impacto ambiental de importancia debido a que no es biodegradable y su estructura permanece activa por un elevado $t_{1/2}$ ambiental (Hektoen *et al*, 1995; Cabello, 2004).

Si bien la cantidad de ciprofloxacino importada superó a enrofloxacin en 16 toneladas y la de flumequina en 33,5 toneladas, en el período de estudio, se pudo observar que estos últimos son importados en cantidades similares por año, mientras que el ciprofloxacino aumentó abruptamente el año 2014 y luego disminuyó de la misma manera. Además de esto, hemos encontrado que a partir de 2013 se ha comenzado a importar flumequina al país nuevamente. Si se toman en cuenta las tres fluoroquinolonas que más se importan al país para medicina humana y veterinaria, la cantidad de fluoroquinolonas utilizadas en medicina veterinaria aún supera las cantidades utilizadas en medicina humana en aproximadamente 10 toneladas. Los resultados presentados ponen de manifiesto que en nuestro país aún existe un desafío importante con respecto a las cantidades de quinolonas y fluoroquinolonas utilizadas en medicina humana y veterinaria.

En el año 2008, se inició una fuerte campaña nacional e internacional, por parte de Sociedades Médicas como la de Infectología, ONGs como Oceana y parlamentarios, para que el gobierno prohibiera el uso de antibacterianos como quinolonas y fluoroquinolonas en la producción industrial de animales para el consumo humano, especialmente en la salmonicultura (NuestroMar, 2008). Al parecer esta campaña rindió sus frutos por algún tiempo, ya que el ácido oxolínico y flumequina dejaron de importarse por algunos años, sin embargo, a partir de 2013, flumequina volvió a ser importada, al igual que el ácido oxolínico el año 2014.

6.3.2 Quinolonas y fluoroquinolonas importadas al país para uso en medicina humana, según sistema DATASUR, período 2013-2015.

Los datos obtenidos de las importaciones de las distintas quinolonas y fluoroquinolonas para ser empleadas en medicina humana se presentan en la tabla N° 2, donde se observan los distintos principios activos y las cantidades totales de cada uno de ellos importados al país. Se importaron para medicina humana la quinolona ácido pipemídico y fluoroquinolonas ciprofloxacino, gatifloxacino, gemifloxacino, levofloxacino, moxifloxacino y ofloxacino. Durante el estudio, se importó un total de 78 toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas para medicina humana, que equivalió a un 52,4% del total importado. Al analizar las quinolonas y fluoroquinolonas como grupos de antibacterianos, se observa que para medicina humana se importaron en mayor cantidad las fluoroquinolonas que fármacos correspondientes al grupo de quinolonas, cuyos valores fueron de 77,9 y 0,1 toneladas, respectivamente (ver tabla N° 2 y gráfico N° 7). Se observa en la tabla N° 2 que las importaciones totales de quinolonas y fluoroquinolonas para medicina humana alcanzaron su valor más bajo el año 2015 con 16,9 toneladas, mientras que su valor más alto se alcanzó el año 2014 con 38,8 toneladas (ver gráfico N° 2). En el período de estudio, como ya se mencionó, la única quinolona que fue importada al país fue el ácido pipemídico, con un total de 0,1 toneladas.

Durante el período de estudio, el ciprofloxacino fue la fluoroquinolona que alcanzó el mayor nivel de importación para uso en medicina humana, con un total de 59,2 toneladas. Ciprofloxacino fue la molécula que fue importada en mayor cantidad, alcanzando un 39,8% de las importaciones totales (tabla N° 1). La importación de esta fluoroquinolona correspondió al 86,6% del total de

importaciones para medicina humana el año 2013, mientras que en el año 2014 y 2015 alcanzó valores de 75,6% y 62,1%, respectivamente, del total de importaciones para medicina humana (ver gráficos N° 9, N° 10, N° 11). En el año 2013 se importaron 19,3 toneladas, aumentando a 29,3 toneladas en el año 2014 y luego volviendo a disminuir en el año 2015, alcanzando 10,5 toneladas totales.

En el período de 2013-2015, levofloxacino fue la fluoroquinolona que alcanzó el segundo lugar de las importaciones para medicina humana, alcanzando una cifra total de 17,4 toneladas. Esta fluoroquinolona correspondió al 11,2% del total de importaciones para medicina humana en el año 2013, mientras que el año 2014 y 2015, alcanzó valores del 23,5% y 34,3%, respectivamente, del total de importaciones para medicina humana en dichos años (ver gráficos N° 9, N° 10, N° 11). El año 2013 se importaron 2,5 toneladas, aumentando a 9,1 toneladas en el año 2014 y luego volviendo a disminuir en el año 2015, alcanzando 5,8 toneladas totales de levofloxacino. En el tercer lugar se encontró moxifloxacino con un total de 1,3 toneladas, cantidad bastante más pequeña en comparación a ciprofloxacino y levofloxacino, ya que ninguna de las importaciones por año alcanzó a ser una tonelada.

La cantidad de quinolonas importadas para uso humano en este período, correspondió a 0,1% lo que es mucho menor en relación a las toneladas importadas de fluoroquinolonas para medicina humana que correspondió a 99,9%. Esto, seguramente, debido a la necesidad de utilizar antibióticos de un espectro más amplio por la aparición de bacterias resistentes y debido a que las fluoroquinolonas son un grupo de antibióticos con un amplio margen de seguridad.

6.3.3 Quinolonas y fluoroquinolonas importadas al país para uso en medicina veterinaria, según sistema DATASUR, período 2013-2015.

Los datos obtenidos de las importaciones de las distintas quinolonas y fluoroquinolonas empleadas en medicina veterinaria, se presentan en la tabla N° 3, donde se pueden observar los distintos principios activos y las cantidades totales de cada uno de ellos importados al país. Los principios activos importados correspondieron a las fluoroquinolonas ciprofloxacino, danofloxacino, enrofloxacino, flumequina norfloxacino y pradofloxacino, mientras que la

importación de quinolonas correspondió únicamente a ácido oxolínico. A partir de los resultados obtenidos, se puede observar que el total de quinolonas y fluoroquinolonas importadas para medicina veterinaria corresponde a un total de 70,8 toneladas en el período de estudio, lo cual equivalió al 47,6% del total de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas. Se puede observar que la cantidad total correspondiente a fluoroquinolonas fue de 69,8 toneladas, mientras que la cantidad de quinolonas importadas fue de 1,0 tonelada (ver tabla N° 3 y gráfico N° 8).

Como puede observarse, el año 2014 registró la mayor cantidad de importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas para medicina veterinaria, alcanzando un total de 26,1 toneladas, mientras que en el año 2013 se registró una cantidad de 23,1 toneladas y en el año 2015, un total de 21,6 toneladas (ver tabla y gráfico N° 3).

Durante el período de estudio, el enrofloxacinó fue la fluoroquinolona que alcanzó el mayor nivel de importación para uso en medicina veterinaria, con un total de 43,2 toneladas. alcanzó un 29,1% del total de las importaciones (tabla N° 1). La utilización de enrofloxacinó está autorizada para bovinos, perros, gatos, cerdos, ovinos, caprinos, caballos, pollos, pollos *broiler*, pavos y polla de reemplazo. Esta fluoroquinolona correspondió al 64,9% del total de importaciones para medicina veterinaria en el año 2013, mientras que el año 2014 y 2015 alcanzó valores de 57,1% y 61,6%, respectivamente, del total de importaciones para medicina veterinaria en dichos años (ver gráficos N°12, N° 13, N° 14). El año 2013 se importaron 15 toneladas, manteniéndose en 14,9 toneladas el año 2014 y luego 13,3 toneladas en el año 2015. El enrofloxacinó correspondió a una de las fluoroquinolonas que se importó sostenidamente en el período de estudio, esto debido a que sus grandes cantidades casi no variaron a través de los años. Es importante mencionar que el año 2013 ésta fluoroquinolona presentó un crecimiento abrupto en su importación comparada con el año 2012, donde alcanzó un total de 3,9 toneladas (ver tabla N° 5). Esto significa que enrofloxacinó claramente fue la fluoroquinolona de elección en medicina veterinaria durante el período de estudio, superando el uso de otras quinolonas y fluoroquinolonas que por muchos años fueron utilizadas en grandes cantidades, como fue el caso de la flumequina y ácido oxolínico durante el período 1998-2008 (Millanao, 2002; Barrientos, 2006).

En el período de 2013-2015, fue flumequina la fluoroquinolona que alcanzó el segundo lugar en las importaciones para medicina veterinaria, con 25,7 toneladas. Esta fluoroquinolona alcanzó

un valor de 17,3% de las importaciones totales (Tabla N° 1). La flumequina se utiliza principalmente en salmónidos, entre otras especies. Esta fluoroquinolona correspondió al 34,6% del total de importaciones para medicina veterinaria el año 2013, mientras que el año 2014 y 2015 alcanzó valores del 38,7% y 34,7%, del total de importaciones para medicina veterinaria en dichos años, respectivamente (ver gráficos N° 12, N° 13, N° 14). En 2013 se importaron 8 toneladas, aumentando a 10,1 toneladas el año 2014 y luego volviendo a disminuir el año 2015, alcanzando 7,5 toneladas totales. El año 2015, Sernapesca reportó que se utilizaron 6,1 toneladas de flumequina en salmonicultura (Sernapesca, 2015), dato con una diferencia de 1.400 kilos según los resultados de esta investigación. Esta diferencia llama la atención, ya que ambas cantidades deberían coincidir. Sin embargo, al existir esta diferencia, se podría pensar que no se utilizó la totalidad de la cantidad importada el año 2015, dato que debería reflejarse en el reporte del año siguiente. En tercer lugar, se encuentra la importación de ácido oxolínico, la cual alcanzó un total de 1 tonelada, cantidad considerablemente menor en comparación a enrofloxacino y flumequina. El ácido oxolínico el año 2014 fue la tercera quinolona más importada, alcanzando un 3,8% de la cantidad de quinolonas y fluoroquinolonas importadas en medicina veterinaria para ese año. Sernapesca no menciona el uso de ácido oxolínico en sus reportes de 2014 y 2015, y como ya se ha mencionado anteriormente, esta quinolona es de uso exclusivo en acuicultura.

En la tabla N° 3 se observa que figura una sola importación de ácido oxolínico el año 2014. Dato que llama bastante la atención, debido a que el último año donde se registraron importaciones de esta quinolona fue el 2008. Esta quinolona solía importarse al país en cantidades más grandes para uso en salmónidos, alcanzando, por ejemplo, 66,6 toneladas el año 2005 (Barrientos, 2006). Situación similar ocurrió con flumequina, la cual alcanzó una cantidad de 25,7 toneladas de importación en el período de estudio. Esta fluoroquinolona también solía importarse en cantidades mayores para utilización en salmónidos, alcanzando la cantidad de 100 toneladas importadas el año 2003 (Barrientos, 2006). A pesar de esto, el año 2007 figuró su última importación al país para luego nuevamente comenzar el registro de importaciones el año 2013 y convertirse en la segunda fluoroquinolona más importada para medicina veterinaria en el período de estudio. Esta información demuestra que la flumequina recuperó terreno rápidamente como una de las fluoroquinolonas más utilizadas en medicina veterinaria en nuestro país, a pesar del llamado de organismos como la OMS a no utilizar fluoroquinolonas en medicina veterinaria ya que pueden

seleccionar resistencia cruzada con fluoroquinolonas utilizadas en medicina humana, como por ejemplo el ciprofloxacino (Millanao, 2002; Millanao *et al*, 2011; WHO, 2012).

El año 2015, el tercer lugar en importaciones para medicina veterinaria figura el norfloxacin, el cual alcanzó un total de 0,8 toneladas en el período de estudio, cantidad muy por debajo con respecto a las importaciones de enrofloxacin y flumequina. A pesar de esto, se puede observar que esta fluoroquinolona presentó la mayor variación promedio con respecto a todas las quinolonas y fluoroquinolonas importadas para medicina humana y medicina veterinaria, esto porque el año 2014 se importaron 3,3 kilos, cantidad que aumentó abruptamente el año 2015 alcanzando una cantidad de 801,5 kilos (ver tabla N° 5). Debido a este aumento, en el año 2015 el norfloxacin alcanzó el tercer lugar de las quinolonas y fluoroquinolonas importadas en ese año con un 3,7% (ver gráfico N° 14).

Estos resultados ponen en manifiesto que enrofloxacin fue la fluoroquinolona más utilizada en medicina veterinaria, seguida por la flumequina, una fluoroquinolona que no se había vuelto a importar desde el año 2007. Esta situación se repitió con el ácido oxolínico, que se dejó de importar desde el año 2008. Esto claramente significa un retroceso en el resguardo de antibióticos que son de importancia en la salud pública. Además, si bien, la cantidad de quinolonas y fluoroquinolonas de uso veterinario disminuyó en comparación a estudios anteriores, se pudo observar que las cantidades importadas se mantienen bastante cercanas a las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas en medicina humana, incluso sobrepasándolas en algunas ocasiones. Lo anterior ocurrió el año 2013 y 2015, donde las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas para medicina veterinaria alcanzaron totales de 23,1 y 21,6 toneladas respectivamente, mientras que en medicina humana para esos mismos años se alcanzaron totales de 22,3 y 16,9 toneladas respectivamente (ver gráfico N° 6).

Si se toman en cuenta las cantidades importadas por laboratorio, en la tabla N° 6, se especifica el año de importación, laboratorio, cantidad importada en toneladas netas y especie donde se utiliza el antimicrobiano. En el año 2013 se puede observar que el laboratorio que importó mayor cantidad de fluoroquinolonas fue el Centro Veterinario y Agrícola Ltda, alcanzando una cantidad de 22 toneladas. De esta cantidad, 14 toneladas correspondieron a enrofloxacin, mientras 8 toneladas correspondieron a flumequina. En el segundo lugar se encuentra el laboratorio CHEMIE®,

alcanzando una cantidad de 611,2 KN importados. De esta cantidad, 610,9 KN correspondieron a enrofloxacino, mientras que 0,3 KN correspondieron a ciprofloxacino. En el tercer lugar se encontró el laboratorio JB Animal Products Ltda, alcanzando una cantidad de 150 KN correspondiente a enrofloxacino. En el año 2014 se puede observar, nuevamente, que el laboratorio que importó mayor cantidad de fluoroquinolonas fue Centro Veterinario y Agrícola Ltda, con un total de 16,1 toneladas. Del total de esta cantidad, 11 toneladas correspondieron a enrofloxacino y 5 toneladas correspondieron a flumequina. En el segundo lugar se encuentra el laboratorio Veterquímica S.A, con un total de 9 toneladas. De esta cantidad, 1 tonelada correspondió a ácido oxolínico, 3 toneladas correspondieron a enrofloxacino y 5 toneladas a flumequina. En el tercer lugar se encuentra el laboratorio CHEMIE®, con un total de 663,7 KN. De esta cantidad, 0,4 KN correspondieron a ciprofloxacino, 660 KN a enrofloxacino y 3,3 KN a norfloxacino. El año 2015, los resultados muestran nuevamente a Centro Veterinario y Agrícola Ltda como el laboratorio que más importó fluoroquinolonas, alcanzando un total de 16,3 toneladas. De este total, 8 toneladas correspondieron a enrofloxacino, 7,5 toneladas a flumequina y 800 KN a norfloxacino. En el segundo lugar se encontró el laboratorio Veterquímica S.A, alcanzando un total de 5 toneladas que correspondieron a enrofloxacino. En el tercer lugar, se encontró el laboratorio Drag Pharma Chile Invetec S.A con un total de 176,3 KN. De este total, 175 KN correspondieron a enrofloxacino y 1,3 KN a ciprofloxacino. Como puede observarse, Centro Veterinario y Agrícola Ltda fue el laboratorio que importa las cantidades más grandes de quinolonas y fluoroquinolonas de uso veterinario.

Estos resultados nos indican que el uso de quinolonas y fluoroquinolonas en medicina veterinaria en nuestro país sigue siendo un tema que requiere urgentemente regulación, reflexión, análisis y un monitoreo profundo por cuanto ha afectado y seguirá afectando a la salud pública del país. Aún no existe una respuesta por parte de la autoridad competente para prevenir y contener la resistencia bacteriana emergente y así como también los nocivos cambios que están ocurriendo en los ecosistemas, objetos directos del impacto del uso masivo de antibacterianos.

6.4 Comparación entre las importaciones y las autorizaciones de uso y disposición de quinolonas y fluoroquinolonas empleadas en medicina humana.

El gráfico N° 5 muestra la relación entre las toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas importadas y autorizadas para uso y disposición en medicina humana, respectivamente. Al comparar las cantidades de quinolonas y fluoroquinolonas para medicina humana, obtenidas en ambas fuentes, se observó que durante el período de estudio existió una correlación entre las cantidades que se importaron al país y las cantidades de quinolonas y fluoroquinolonas que se autorizaron para uso y disposición por el ISP. El año 2013 presentó la mayor diferencia entre las importaciones y las autorizaciones siendo 4 toneladas más las importaciones.

Lo que puede explicar estas diferencias tiene que ver con que la información que se obtuvo por parte del ISP fue recaudada por personal de la institución y tratada por ellos mismos, para finalmente enviar un documento Excel® con la siguiente información: número de referencia de solicitud, fecha de solicitud, principio activo, cantidad, unidad de medida (declarada), descripción del envase (declarado). Dicho documento contiene dos hojas, una dedicada para producto terminado y otra para producto a granel, donde sólo se especificó número de referencia de solicitud, fecha de solicitud, denominación química o genérica, cantidad y unidad de medida. Para la información solicitada en el ISP, correspondiente a 2013, se debe señalar que existieron algunos registros que no pudieron ser calculados, debido a que en la descripción del envase simplemente se digitó un punto o se repitió la unidad de medida en ese campo, por ello no se pudo calcular la cantidad de principio activo en esos registros. Esto pudo haber generado la diferencia entre las cantidades calculadas a partir del sistema DATASUR y la información obtenida en el ISP. A pesar de la diferencia del año 2013, las cantidades obtenidas con el sistema DATASUR y en el ISP en los siguientes años del período de estudio tuvieron pequeñas diferencias, lo cual pone de manifiesto que prácticamente la totalidad de los principios activos que ingresan al país para ser utilizados en medicina humana, finalmente, cuentan con autorización de uso y disposición por parte del ente fiscalizador, en este caso, el ISP.

En el período de estudio se importó un total de 78 toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas y se autorizó, para uso en medicina humana, un total de 73,2 toneladas. Si se toman en cuenta estos valores, significa que se autorizó el 93,8% de lo que se importó, durante el período de 2013-2015.

Al realizar el análisis por año, se tiene que el año 2013 se importaron 22,3 toneladas totales de quinolonas y fluoroquinolonas, de las cuales fueron autorizadas un total de 18,2 toneladas. Anteriormente se señaló que dicha diferencia pudo ser debido a que la información fue recolectada por terceras personas, lo cual pudo generar sesgos en el estudio, además existieron algunos registros donde no se especificó la presentación del producto o la dosis, por ende, no se pudo obtener las cantidades correspondientes al principio activo. El año 2014, se importó una cantidad de 38,8 toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas, mientras que para ese mismo año se autorizó la cantidad de 38,2 toneladas. Además, el año 2015 se importó una cantidad de 16,9 toneladas, mientras que para ese mismo año se autorizó la cantidad de 16,7 toneladas. Se observa claramente que, para estos dos años, la diferencia entre las cantidades importadas y las autorizadas es menor. Dicha diferencia puede deberse al mismo hecho de que la información transparentada por el ISP, fue recolectada por terceras personas y en algunos casos no se especificaron datos requeridos para realizar el cálculo de la cantidad del principio activo, además de algunos errores de digitación que quedaron en evidencia al momento de comparar registros con las planillas de DATASUR, donde un mismo registro difería en la presentación que se indicaba.

En consecuencia, los datos de las toneladas totales de quinolonas y fluoroquinolonas importadas para medicina humana, obtenidas con el sistema DATASUR, muestran una coincidencia aceptable con las toneladas totales autorizadas para uso y disposición por el ISP, durante el período 2013-2015. Por lo tanto, las cantidades que se importan al país, casi en su totalidad, son autorizadas para uso y disposición por el ISP. Esta tendencia se ha mostrado en trabajos anteriores (Millanao, 2002; Barrientos, 2006; Gómez, 2009) y reflejan el constante compromiso que tiene el ISP como ente fiscalizador, labor que permite asegurar la eficacia y seguridad de los distintos principios activos que se importan para ser utilizados en la población humana de nuestro país. Cabe destacar, además, la buena disposición para transparentar y entregar la información requerida, enviando un documento con alrededor de 600 registros de autorizaciones de uso y disposición ordenados correlativamente, correspondientes a medicamentos solicitados. Se

debe destacar que el ISP cuenta con un sistema en línea con servicios de aduana, además de su participación en el proyecto SICEX, lo que permite asegurar y optimizar su rol fiscalizador.

6.5 Comparación de las toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas importadas para medicina humana y para medicina veterinaria, según DATASUR, durante el período de 2013-2015.

En el gráfico N° 6 se puede observar las cantidades importadas de quinolonas y fluoroquinolonas para uso en medicina humana y en medicina veterinaria, durante el período de 2013-2015. El año 2013 se importaron 22,3 toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas para medicina humana, mientras que en el mismo año se importaron 23,1 toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas para medicina veterinaria. Estos resultados nos muestran que la cantidad de lo que se importa para medicina y veterinaria es prácticamente 1:1. Relación que ha cambiado si se la compara con la de estudios anteriores en donde la relación fue de 1:10 entre lo utilizado en medicina humana versus veterinaria. El año 2014 se importaron 38,8 toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas destinadas para medicina humana, mientras que en el mismo año se importaron 26,1 toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas para medicina veterinaria. Finalmente, en el año 2015 se importaron 16,9 toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas destinadas para medicina humana, mientras que el mismo año se importó la cantidad de 21,6 toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas destinadas para medicina veterinaria. A partir de esta información, este estudio ha encontrado que el uso de quinolonas y fluoroquinolonas en medicina veterinaria ha disminuido en comparación a estudios de registros de períodos anteriores (Millanao, 2002; Barrientos, 2006), sin embargo, las cantidades totales en medicina veterinaria aún se mantienen bastante cercanas a las cantidades totales de quinolonas y fluoroquinolonas que se utilizan en medicina humana, incluso se puede observar que el año 2015, el último en el estudio, la cantidad de quinolonas y fluoroquinolonas de uso veterinario excedió la cantidad de estas mismas en medicina humana. Tanto en medicina humana, como en medicina veterinaria, las importaciones de fluoroquinolonas superan ampliamente las cantidades de quinolonas importadas.

A pesar que estos resultados nos arrojan una relación 1:1 entre lo que se utiliza en medicina y veterinaria, las cantidades utilizadas para producir una tonelada de salmón en nuestro país distan de lo que ocurre en otros países. Por ejemplo, para producir una tonelada de salmón, en diferentes jurisdicciones, varía entre 0,0008 Kg a 1,4 Kg (BurrIDGE *et al*, 2010; Cabello *et al*, 2013; Cabello *et al*, 2016). Es preocupante saber que, en nuestro país, una empresa industrial utiliza alrededor de 279 g de antimicrobianos para producir una tonelada de salmón, mientras en Noruega, la misma empresa industrial, utiliza solamente 4,8 g para producir la misma cantidad de salmón (Cermaq, 2014). Esto refleja las substanciales diferencias que existen en el bienestar de salud humana y animal entre ambas localidades, la diferencia del riesgo de algunas enfermedades y, además, las diferencias del conocimiento y la consciencia de los diversos grupos de interés del uso perjudicial y excesivo de antimicrobianos en el sector productivo (Cabello *et al*, 2016).

Esta realidad pone en manifiesto que en nuestro país aún no existe una regulación adecuada por parte de las autoridades y órganos del Estado para promover un uso responsable y racional de los medicamentos, como sucede en grandes potencias mundiales. En marzo del año 2015, la Casa Blanca emitió un documento llamado “*National Action Plan For Combating Antibiotic-Resistant Bacteria*”. En dicho documento se habla de la importancia de la colaboración entre el gobierno de EE.UU, gobiernos extranjeros e interesados, en el fortalecimiento de la asistencia sanitaria, la salud pública, la medicina veterinaria, la agricultura, la inocuidad de los alimentos y la investigación. Se espera que los puntos anteriores, junto con una acción agresiva, pueda reducir, de manera importante, la incidencia de la grave y urgente resistencia a medicamentos, incluyendo *Enterobacteriaceae* resistente a carbapenémicos (CRE), *Staphylococcus aureus* (MRSA) y *Clostridium difficile*. Aquí se remarca el hecho que el mal y excesivo uso de antibióticos en la atención sanitaria y la producción de alimentos aceleran el desarrollo de resistencia bacteriana, lo que lleva a la pérdida de eficacia de los antibióticos existentes. Además de esto, se hace un importante énfasis en dos puntos para lograr el objetivo n° 1 del documento, que tiene que ver con retardar la aparición de bacterias resistentes y evitar la extensión de infecciones resistentes. Según este documento, se espera que, para el año 2020, se haya eliminado completamente el uso de antibióticos de importancia médica en el sector productivo de alimentos y la incorporación definitiva de la supervisión veterinaria en caso de que se deba utilizar antibióticos de importancia médica en el agua o alimento de animales del sector productivo (White House, 2015).

A pesar que a nivel mundial se está haciendo énfasis en el uso racional y responsable de antibióticos en el sector productivo, en Chile, que es el segundo productor mundial de salmón (SalmonChile, 2016), el año 2015, la cantidad de antibióticos que fueron utilizados en medicina veterinaria aún sigue superando la cantidad de antibióticos utilizados en medicina humana. Es de vital importancia que en nuestro país comience a introducirse de manera práctica el concepto de “Una Salud” (Acar *et al*, 2012; Cabello *et al*, 2016), tomando en cuenta el bienestar de la salud humana, salud animal y medio ambiente. Cabe señalar que este concepto nace del hecho de que hombre y animales comparten las mismas bacterias y, dado que el 60% de los patógenos peligrosos para el ser humano son de origen animal, el fortalecimiento y mejora de los sistemas de salud pública y de sanidad animal, así como la cooperación entre ellos, constituyen una prioridad claramente sentada. Además, como es en el caso de Chile, el ser humano comparte con los animales los antibióticos utilizados para combatir infecciones bacterianas. La aparición y recrudescimiento de la farmacorresistencia llevan a veces a tener que responder a infecciones muy difíciles de tratar, ya sea en el hombre o en animales, un problema tanto más importante cuanto que muy pocos antibióticos nuevos aparecen en el mercado (Acar *et al*, 2012).

La preservación del arsenal terapéutico y la lucha contra la antibiorresistencia son, por lo tanto, responsabilidad común de los sectores de la medicina humana y medicina veterinaria, además de la colaboración entre organismos internacionales como la OIE, la FAO, OMS y la Comisión del *Codex Alimentarius* (Acar *et al*, 2012). Por lo tanto, es necesario que nuestro país se cuadre con los esfuerzos de estas organizaciones internacionales, como segundo productor de salmón en el mundo (SalmonChile, 2016), para así velar por el uso responsable y racional de antibióticos y, de esta manera, salvaguardar el bienestar de la salud pública, salud veterinaria y medioambiental de nuestro país.

A nuestro juicio, es prioritario y de alta urgencia que las autoridades de salud prohíban el uso de las quinolonas y fluoroquinolonas en áreas diferentes a la medicina (Barrientos, 2006) y que esto sea de manera definitiva, ya que este estudio muestra que el ácido oxolínico y flumequina, están volviendo a ser utilizadas a pesar de que no registraban importaciones desde el año 2007, aproximadamente. Además de la prohibición del uso de quinolonas y fluoroquinolonas en el sector productivo, es de completa urgencia que se supervise y regule, por el personal competente y especializado, el uso de otros antimicrobianos en sectores como la acuicultura, donde, por ejemplo,

las tetraciclinas y florfenicol superan el uso de quinolonas y fluoroquinolonas de manera abismante (Dölz y Millanao, datos no publicados). En la lectura del presente trabajo se han dado un conjunto de antecedentes que sirven para fundamentar las medidas que se están proponiendo, entre ellos se encuentran:

- 1.- Aumento sostenido de la resistencia a Q y FQ, en todos los sitios donde ellas son utilizadas (Barrientos, 2006).
- 2.- Mayor alza a resistencia en los sitios donde el volumen y persistencia del uso es más significativo, con riesgo de aparición de elementos genéticos transferibles. Un ejemplo de esto es la salmonicultura en nuestro país, la cual está enfrentando la presencia de bacterias multirresistentes, como lo es la *Piscirickettsia salmonis* (Henríquez et al, 2015).
- 3.- Comportamiento de países desarrollados en sus políticas de uso de antimicrobianos. Esto se demuestra en los datos presentados del uso de antibióticos en salmonicultura de Noruega vs Chile (Cermaq, 2014).
- 4.- Recomendaciones y advertencias de organismos internacionales. Organismos como la OMS, la OIE, la FAO, entre otros, constantemente se encuentran trabajando en medidas para reducir la resistencia a nivel mundial (WHO, 2012; Acar *et al*, 2012).
- 5.- Ausencia de un sistema eficiente del manejo y respaldo de información importante, como lo son las autorizaciones para uso y disposición de medicamentos de uso veterinario que, en el caso de antibióticos, superan en cantidad a los antibióticos de uso humano.

6.6 Análisis y discusión de los porcentajes de variación de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas, obtenidas en el sistema DATASUR, durante el período 2013-2015.

El porcentaje de variación de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas, nos permitió observar el grado de fluctuación de las importaciones de un año respecto al anterior, durante el período de estudio, y con ello se pudo conocer la tendencia de las importaciones de estos compuestos. Si el resultado obtenido del porcentaje de variación es positivo, nos indica que las

importaciones aumentaron, y si el valor del porcentaje de variación obtenido es negativo, nos indica que las importaciones disminuyeron. En el caso donde no aparece ningún valor, es porque el porcentaje de variación no pudo ser calculado debido a que el valor correspondiente a inicial es cero. Cabe señalar que en esta tabla se incluyeron datos del año 2012, de esta manera se puede lograr una mejor representación de las fluctuaciones de importaciones en el período de estudio. Finalmente, el porcentaje de variación promedio, es el valor que nos indica la variación promedio de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas durante el período en estudio, es decir, cuanto aumentaron o disminuyeron las importaciones entre los años 2012-2015. Para los casos donde no pudieron calcularse los porcentajes de variación, se consideraron los años que sí pudieron ser calculados para determinar el porcentaje de variación promedio.

En la tabla N° 5 se muestran los porcentajes de variación de las importaciones de cada una de las quinolonas y fluoroquinolonas en Chile en los períodos 2012-2013, 2013-2014 y 2014-2015, así como también el porcentaje de variación promedio durante el período 2012-2015. Se observa en esta tabla, que el porcentaje de variación de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas, durante el período 2012-2013, fue de un 52,6% y correspondió al porcentaje de variación total más alto en el período de estudio. El porcentaje de variación de las importaciones, durante el período 2013-2014, fue de un 43,3%. Finalmente, la variación en el período 2014-2015, fue de un -40,6%, convirtiéndose en el porcentaje de variación más bajo dentro del período de estudio. Estos resultados nos indican que, al inicio del período de estudio, las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas aumentaron, para luego disminuir al final del período de estudio. El porcentaje de variación promedio de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas, de este período, fue de un 18,4%, es decir, las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas aumentaron en promedio, por cada año del período de estudio un 18,4%.

Al realizar un análisis en detalle, se puede observar que la fluoroquinolona norfloxacin es la que presenta un mayor crecimiento en el período 2014-2015, alcanzando un 24.161,6% debido al aumento abrupto de importaciones, lo cual significó que su variación promedio fuese la más alta de todas con un 12.080,8%. Esta situación es bastante particular, porque la tendencia para ese período fue de disminución de importaciones para la mayoría de las quinolonas y fluoroquinolonas. A norfloxacin le sigue la fluoroquinolona enrofloxacin, la cual alcanzó el segundo porcentaje de variación promedio más alta, con un 91,1%. Los porcentajes de variación de esta fluoroquinolona

fueron de 284,5%, -0,5% y -10,8% para los períodos de 2012-2013, 2013-2014 y 2014-2015, respectivamente. En tercer el lugar se encuentra la fluoroquinolona levofloxacin, la cual alcanzó un porcentaje de variación promedio de 59,1%. Los porcentajes de variación para esta fluoroquinolona fueron de -49,8%, 263,3% y -36% para los períodos de 2012-2013, 2013-2014 y 2014-2015.

En cuanto a los porcentajes de variación negativos, se observa que varias quinolonas y fluoroquinolonas son las que presentan los valores más bajos en cuanto a porcentaje de variación. En primer lugar, la quinolona que presenta el menor porcentaje de variación promedio es el ácido pipemídico, que corresponde a un -97,5%. Para esta quinolona, sólo se pudieron calcular los porcentajes de variación correspondientes a los períodos de 2012-2013 y 2014-2015, alcanzando valores de un -100% y -94,9%, respectivamente. En segundo lugar, se encuentran las quinolonas ácido nalidíxico y ácido oxolínico, las cuáles comparten el valor de -50% de variación promedio. Para estas quinolonas, sólo se pudieron calcular los porcentajes de variación correspondientes a los períodos de 2012-2013 y 2014-2015. Las fluoroquinolonas gemifloxacin y pradofloxacin comparten el valor del porcentaje de variación promedio con el ácido nalidíxico y ácido oxolínico, alcanzando un valor de -50%. Para pradofloxacin sólo se pudo calcular el porcentaje de variación de los períodos 2012-2013 y 2014-2015, mientras que para gemifloxacin se pudieron calcular los porcentajes de variación de los períodos 2013-2014 y 2014-2015.

Como se puede observar en los resultados, en los períodos 2012-2013 y 2013-2014, las importaciones de las quinolonas y las fluoroquinolonas, en total, tuvieron un aumento, mientras que en el período 2014-2015 hubo una disminución en la mayoría de las importaciones. Si se toma en cuenta el porcentaje de variación promedio, las que obtuvieron mayor valor fueron ofloxacin y enrofloxacin, ambas fluoroquinolonas de uso en medicina veterinaria, mientras que las que presentaron menor valor de porcentaje de variación promedio, en mayor medida, se trata de quinolonas y fluoroquinolonas de uso en medicina humana. A partir de estos resultados, se puede observar que no han existido demasiados esfuerzos para hacer un uso prudente de los antimicrobianos en medicina veterinaria. A pesar de lo que representan las quinolonas y fluoroquinolonas en la salud pública del país, estas no han dejado de utilizarse en medicina veterinaria, incluso pareciera que intentan volver a posicionarse en la salmonicultura, como pudo

observarse con la flumequina y el ácido oxolínico, que no habían sido importados al país hace varios años.

Otro punto que resulta de alto interés destacar, es el hecho de que norfloxacin y el ciprofloxacino son importados y autorizados para uso y disposición tanto en medicina humana como en medicina veterinaria, lo cual representa un hecho clave. A pesar de que en el estudio no se registraron importaciones de norfloxacin para medicina humana, sí se sabe que está registrado para su utilización en esa área. Tal comportamiento en Chile resulta ser inaceptable e inédito en países desarrollados. Al respecto, las recomendaciones internacionales establecen que los fármacos antimicrobianos usados en el hombre no tengan relación química estructural alguna con aquellos antibacterianos utilizados en animales, lo cual en países como Alemania es una norma y ya es motivo de reglamentación en la mayoría de los países que constituyen la Unión Europea (Barrientos, 2006). Por los datos que emergen de este estudio, se puede asegurar que en nuestro país no se toman los resguardos en el uso de antimicrobianos que se toman en los países desarrollados, donde no se utilizan los mismos principios activos en medicina humana y veterinaria. En nuestro país, además de utilizar el ciprofloxacino y norfloxacin en medicina humana y veterinaria, también se utilizan grandes cantidades de fluoroquinolonas en la salmonicultura y medicina veterinaria, incluso superando las cantidades utilizadas en medicina humana por algunos años (Cabello *et al*, 2016). La flumequina, una de las fluoroquinolonas utilizadas en salmonicultura, es un análogo estructural de ciprofloxacino, la fluoroquinolona más utilizada en medicina humana, lo cual puede generar un peligroso problema de resistencia cruzada (Millanao, 2002; Millanao *et al*, 2011). Esto deja en manifiesto que, en Chile, la acuicultura crea las condiciones para generar problemas de resistencia a sustancias antibacterianas altamente efectivas y útiles en medicina humana (Cabello, 2003). Esto es especialmente cierto para la selección de resistencia a las quinolonas y fluoroquinolonas, grupos de antibióticos todavía de gran efectividad para tratar infecciones por patógenos humanos y animales. Según directivas recientes de la OMS, este grupo de antibióticos debería ser reservado para tratar solamente infecciones en humanos y su uso en la producción animal para alimentos debiera ser totalmente restringido (Angulo *et al*, 2009; Heuer *et al*, 2009; Millanao *et al*, 2011).

Los resultados que se han 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 y nuestro medio ambiente. Para ello, es que a continuación se da a conocer una síntesis de los riesgos del uso indiscriminado de los antibacterianos, otorgando una especial atención a las quinolonas y fluoroquinolonas:

1.- La resistencia de las bacterias a los antimicrobianos y su gran incremento en la actualidad, fue considerada a principios del 2000, por la OMS, la crisis emergente de la salud pública en el mundo (WHO, 2000 a; WHO, 2000 b; WHO, 2000 c; WHO, 2008; WHO, 2012)

2.- Se ha establecido que el uso masivo de antibacterianos trae como consecuencia el desarrollo de bacterias resistentes (WHO, 2000 a; WHO, 2000 b; WHO, 2000 c; WHO, 2008; WHO, 2012). Siempre existe una relación temporal y espacial entre el uso de antimicrobianos y la selección de patógenos resistentes (Marshall et al, 2011).

3.- Se ha demostrado que el uso de agentes antibacterianos en animales productores de alimento, tiene un efecto nocivo en la salud pública y organismos internacionales, como la OMS y la OIE, han hecho un llamado a restringir su uso en producción de animales. (WHO, 2008; WHO, 2012).

4.- Muchos de los antibacterianos usados en producción animal y en medicina veterinaria, son los mismos o están relacionados estructuralmente a aquellos antimicrobianos utilizados en medicina humana. Tal es el caso de las fluoroquinolonas en nuestro país (Millanao, 2002; Millanao *et al*, 2011).

5.- El uso de quinolonas y fluoroquinolonas de uso en medicina veterinaria han superado el uso de las mismas en medicina humana por largos años (Cabello *et al*, 2016). Incluso en este trabajo se pudo observar que dos de las tres fluoroquinolonas más utilizadas en el país corresponden a fluoroquinolonas utilizadas en medicina veterinaria, enrofloxacin y flumequina.

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 los antibacterianos que podrían utilizarse en salmonicultura (Dölz, 1999; Barrientos, 2006), características que no coinciden con las de quinolonas y fluoroquinolonas:

1.- El compuesto antibacteriano debe ser rápidamente biotransformado a compuestos inactivos biológicamente y no tóxicos (Barrientos, 2006). Las quinolonas y fluoroquinolonas no son

biodegradables y su estructura química puede mantenerse activa en el ambiente acuático por un largo período de tiempo (Hektoen *et al*, 1995; Cabello 2004).

2.- No debe presentar posibilidades de resistencia mediada por plásmidos (Barrientos, 2006). En el caso de quinolonas y fluoroquinolonas, estas poseen resistencia mediada por plásmidos. Actualmente se han descrito tres mecanismos de resistencia mediados por plásmido para quinolonas y fluoroquinolonas. La primera está relacionada con la proteína Qnr, la cual disminuye la unión con las topoisomerasas y DNA. La segunda corresponde al gen *aac(6')-Ib-cr*, que codifica una variante de una aminoglicósido transferasa que acetila el nitrógeno no sustituido del anillo piperazina que tiene en su estructura el ciprofloxacino y el norfloxacino, haciéndolos menos efectivos. Finalmente, plásmidos que codifican bombas de eflujo que disminuyen la concentración de quinolonas dentro de la célula (Aldred *et al*, 2014).

3.- El antimicrobiano no debe presentar resistencia cruzada con otros grupos de fármacos antimicrobianos de uso humano. Idealmente, deben ser desde un punto de vista químico estructural, absolutamente diferentes (Barrientos, 2006). En relación a las quinolonas y fluoroquinolonas, ya se ha observado que en nuestro país hay fluoroquinolonas que se utilizan en medicina humana y veterinaria, como sucede en el caso del ciprofloxacino y norfloxacino. Además, se presenta el caso de la flumequina, que corresponde a un análogo estructural del ciprofloxacino, la fluoroquinolona más utilizada en medicina humana. La flumequina se utiliza en salmonicultura y puede generar resistencia cruzada con el ciprofloxacino (Millanao 2002; Millanao *et al*, 2011).

4.- El antimicrobiano no debe ser de importancia médica. Con ello se resguarda y protege el arsenal farmacológico requerido para tratar las infecciones en el hombre. Este último punto es el de mayor relevancia, ya que las fluoroquinolonas son fármacos de alta utilidad e importancia en medicina (Barrientos, 2006). Ellas son empleadas en un número importante de enfermedades infecciosas, tales como infecciones urinarias, infecciones respiratorias, infecciones a la piel, osteomielitis, infecciones de transmisión sexual, enfermedades gastrointestinales, tuberculosis, endocarditis, entre otros (Cué *et al*, 2005). Como se mencionó anteriormente, las quinolonas y fluoroquinolonas fueron calificadas como antimicrobianos “críticamente importantes”, esto debido a su capacidad de tratar infecciones complicadas y graves para el ser humano, que ya no pueden ser tratadas por otros antimicrobianos, como por ejemplo tratamiento de infecciones por *Campylobacter spp*,

Salmonella spp y *Shigella spp* MDR. Además de lo anterior, las quinolonas y fluoroquinolonas se pueden utilizar de manera efectiva en el tratamiento de infecciones causadas por agentes bacterianos que provienen de una fuente no humana, como por ejemplo transmisión e infección por *Campylobacter spp* y Enterobacterias como *E. coli* y *Salmonella spp* (WHO, 2011). A pesar de estos antecedentes, algunos países han aprobado el uso de estos antimicrobianos en medicina veterinaria y sector productivo. Tal caso sucede en nuestro país, donde se pudo observar que se utilizan grandes cantidades en medicina veterinaria, incluso superando su uso en medicina humana en algunos años del período de estudio.

Tal escenario exige que en Chile se tomen decisiones importantes, entre las cuáles estimamos que deberían estar:

- 1.- Prohibir el uso de agentes antibacterianos de importancia en medicina humana, como lo son las quinolonas y fluoroquinolonas, en el sector productivo y veterinario, sobre todo si su uso es con fines metafilácticos.
- 2.- En caso de requerirse el uso de antimicrobianos en medicina veterinaria, deberían tomarse en cuenta los puntos anteriores. El antimicrobiano no debería ser de importancia en medicina humana, ser biodegradable, no generar resistencia por plasmidios y no poseer análogos estructurales utilizados en medicina humana. Además, deberían comenzar a utilizarse de forma prudente, prescritos por profesionales en el área donde son utilizados, con participación de asociaciones acreditadas de médicos veterinarios especialistas en producción acuícola. El uso de antimicrobianos debería ser regulado, controlado y fiscalizado por una sola institución, el Instituto de Salud Pública y no ser divididos por uso humano y veterinario ya que, de esta forma, además, se tendría una visión global del uso de antimicrobianos en Chile.
- 3.- Generar información oportuna, transparente y accesible del uso de antimicrobianos, como las del presente estudio, y relacionarlas con 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 consecuentes con las acciones que el Ministerio de Salud tomó a partir del año 1998, para lograr el uso racional y prudente de antimicrobianos, es inadmisibles que en Chile pueda llegarse a privilegiar intereses económicos por sobre los intereses de salud pública del país, y que estas conductas nos lleven a perder antimicrobianos que

internacionalmente están reconocidos como críticamente importantes, como las fluoroquinolonas, fármacos que aún pueden salvarnos la vida ante infecciones de gravedad para el ser humano.

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. Además de lo anterior, es de suma importancia que en nuestro país se cree un grupo de trabajo nacional para la contención de la resistencia a los antimicrobianos debida al uso humano y no humanos de éstos, integrado por todos los representantes de los Ministerios de Salud, Agricultura y todas las partes interesadas. Es necesario que se fomenten buenas prácticas de higiene y una gestión agrícola adecuadas para garantizar la salud de los animales y, por ende, la inmediata reducción del uso de antimicrobianos en este sector. Otra de las medidas que deben tomarse en nuestro país, es la de regular y registrar los volúmenes de antibacterianos importados y usados en medicina veterinaria, incluyendo la salmonicultura, como se realiza en medicina humana.

Las autoridades de la salud no pueden desconocer, ni menos soslayar, 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. En nuestro país no puede seguir ocurriendo que órganos del Estado como el SAG, que deben cumplir con su papel de fiscalización con responsabilidad, se nieguen a entregar información tan importante como la solicitada en este trabajo, la cual claramente sirve para conocer el perfil de uso de antimicrobianos en medicina veterinaria, de Chile.

Para finalizar, es un hecho que en nuestro país se han estado utilizando los antimicrobianos de forma irracional y poco prudente, por ende, es estrictamente necesario que nuestras autoridades y los distintos interesados comiencen a trabajar guiándose por las instrucciones de organismos internacionales y que se establezca la noción de “Una Salud”, salvaguardando el bienestar de la Salud Pública, veterinaria y del medioambiente.

7. CONCLUSIONES

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

La hipótesis de nuestro estudio es válida.

1. Las Q y FQ siguen utilizándose en medicina veterinaria y en los distintos sectores de producción en cantidades totales, prácticamente iguales que en medicina humana.
2. Las Q y FQ ingresadas en medicina humana y veterinaria, en Chile, demuestran que el uso de estos antimicrobianos continúa siendo excesivo, inadecuado y poco prudente.
3. No se pudo realizar una comparación entre las cantidades reales utilizadas en medicina humana y veterinaria, ya que no se contó con la información del SAG, por ende, se desconocen las cantidades que realmente fueron autorizadas en medicina veterinaria.
4. El inadecuado control de los antimicrobianos en Chile no permite garantizar la protección de la salud pública ni del medioambiente, lo cual queda de manifiesto con la respuesta por parte del SAG en cuanto a la exigencia de cumplir con la eficiencia, seguridad y calidad de los productos comercializados en el país. Lo cual es reafirmado cuando aseguran que la información no está sistematizada y tampoco reunida en un solo lugar.
5. El ISP autorizó para uso y disposición el 93,8% de las toneladas importadas de Q y FQ, que corresponde a 73,2 toneladas. Esta institución ha cumplido de manera eficiente y de acuerdo a lo que exige la Ley 18.164.
6. Las importaciones de Q y FQ siguen en aumento, por cuanto su porcentaje de variación promedio fue de un 18,4 % anual.
7. La reaparición de Q y FQ en el sector salmonero, como el ácido oxolínico y flumequina, es una pésima señal debido a que se discutió su posibilidad de no uso para este sector el año 2008.

8. REFERENCIAS

1. Acar J.F. & Moulin G. (2012). Conclusiones (La resistencia a los agentes antimicrobianos en la sanidad animal y la salud pública). *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, 2012, 31 (1), 359. La resistencia a los agentes antimicrobianos, un tema complejo (resumen). *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, 2012, 31 (1), 28–29.
2. Acar J.F., Moulin G., Page S.W. & Pastoret P.-P. (2012). – La resistencia a los agentes antimicrobianos en sanidad animal y salud pública: introducción y clasificación de antimicrobianos (resumen). *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, 2012, 31 (1), 21.
3. Aldred, K. J., Kerns, R. J., & Osheroff, N. (2014). Mechanism of quinolone action and resistance. *Biochemistry*, 53(10), 1565-1574.
4. Andrade-Banegas, G., & Cálix-Peratto, E. (2006). Uso de antibióticos en el Hospital Escuela. Fundadores. *Rev. Médica de los postgrados de Medicina*, 2006, 9 (7), 82-88.
5. Angulo, F. J., Collignon, P., Powers, J. H., Chiller, T. M., Aidara-Kane, A., & Aarestrup, F. M. (2009). World Health Organization ranking of antimicrobials according to their importance in human medicine: a critical step for developing risk management strategies for the use of antimicrobials in food production animals. *Clinical infectious diseases*, 49(1), 132-141.
6. Barlow, A. M. (1963). Nalidixic acid in infections of urinary tract. *British Medical Journal*, 2(5368), 1308.
7. Barnard, F. M., & Maxwell, A. (2001). Interaction between DNA Gyrase and Quinolones: Effects of Alanine Mutations at GyrA Subunit Residues Ser83and Asp87. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 45(7), 1994-2000.
8. Barrientos M. (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. *Valdivia, Chile: Universidad Austral de Chile*.

[WWWdocument].URL<http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2006/fcb2751e/doc/fcb2751e.pdf>

9. Benes, J. (2005). [Review and categorization of quinolone antibiotics]. *Klinicka mikrobiologie a infekcni lekarstvi*, 11(1), 4-14.
10. Bergogne-Berezin E. (1994) Antibiotic therapy in respiratory tract infections: position of quinolones. *Infect Dis Clin Pract*; 3(Suppl 3):S 153- S 160.
11. Björklund, H., Bondestam, J., & Bylund, G. (1990). Residues of oxytetracycline in wild fish and sediments from fish farms. *Aquaculture*, 86(4), 359-367.
12. BurrIDGE, L., Weis, J. S., Cabello, F., Pizarro, J., & Bostick, K. (2010). Chemical use in salmon aquaculture: a review of current practices and possible environmental effects. *Aquaculture*, 306(1), 7-23.
13. Cabello, F. (2003). Antibióticos y acuicultura. *Un análisis de sus potenciales impactos para el medio ambiente y la salud humana y animal en Chile. Análisis de Políticas Públicas*, (17).
14. Cabello, F. C. (2004). Antibióticos y acuicultura en Chile: consecuencias para la salud humana y animal. *Revista médica de Chile*, 132(8), 1001-1006.
15. Cabello, F. C. (2006). Heavy use of prophylactic antibiotics in aquaculture: a growing problem for human and animal health and for the environment. *Environmental microbiology*, 8(7), 1137-1144.
16. Cabello, F. C., Godfrey, H. P., Buschmann, A. H., & Dölz, H. J. (2016). Aquaculture as yet another environmental gateway to the development and globalisation of antimicrobial resistance. *The Lancet Infectious Diseases*.
17. Cabello, F. C., Godfrey, H. P., Tomova, A., Ivanova, L., Dölz, H., Millanao, A., & Buschmann, A. H. (2013). Antimicrobial use in aquaculture re-examined: its relevance to antimicrobial resistance and to animal and human health. *Environmental microbiology*, 15(7), 1917-1942.

18. Cabrera, C. E., Gómez, R. F., & Zúñiga, A. E. (2013). La resistencia de bacterias a antibióticos, antisépticos y desinfectantes una manifestación de los mecanismos de supervivencia y adaptación.
19. Calva-Mercado, J. J., Castillo, G., & López-Vidal, Y. (2005). Actividad de las fluoroquinolonas en aislamientos clínicos de *Streptococcus pneumoniae* con diferente susceptibilidad a la penicilina: Estudio epidemiológico en cinco ciudades de la República Mexicana. *Gaceta médica de México*, 141(4), 253-258.
20. Calvo, J., & Martínez-Martínez, L. (2009). Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 27(1), 44-52.
21. Cermaq (2014). Integrated annual and sustainability report 2014. [Internet]. Cermaq.com. 2016 [citado el 15 de Jul. de 2016]. Available from: <http://report2014.cermaq.com/sustainability/our-performance>
22. Collin, F., Karkare, S., & Maxwell, A. (2011). Exploiting bacterial DNA gyrase as a drug target: current state and perspectives. *Applied microbiology and biotechnology*, 92(3), 479-497.
23. Cordiés, L. Machado, L. Hamilton, M. (1998). Quinolonas y terapia antimicrobiana. *Acta médica*, 8(1), 58-65.
24. Cué Brugueras, M., Morejón García, M., & Salup Díaz, R. (2005). Actualidad de las quinolonas. *Revista Cubana de Farmacia*, 39(1), 1-1.
25. DANMAP (2000). Consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark. [Internet]. Danmap.org 2016 [citado el 15 de Jul. de 2016]. Available from: http://www.danmap.org/~media/Projekt%20sites/Danmap/DANMAP%20reports/Danmap_2000.ashx
26. Davies, J. (1994). Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science*, 264(5157), 375-382.

27. Dölz, H. (1999). La resistencia de las bacterias patógenas a los antimicrobianos, un fenómeno que requiere una urgente atención. *Pharmakon*, diciembre 14-21.
28. Drlica, K., & Malik, M. (2003). Fluoroquinolones: action and resistance. *Current topics in medicinal chemistry*, 3(3), 249-282.
29. Flórez, J. (1994). Farmacología humana. *España*.
30. Fortt, A., Cabello, F., & Buschmann, A. (2007). Residuos de tetraciclina 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.
31. Gómez, C. (2009). "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". *Valdivia, Chile: Universidad Austral de Chile*. [WWWdocument]. URL <http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2009/fcg633e/doc/fcg633e.pdf>
32. González, J., & Orero, A. (2007). La penicilina llega a España: 10 de marzo de 1944, una fecha histórica. *Revista Española de Quimioterapia*, 20(4), 446-450.
33. Greenfield, R. A. (1993). Symposium on antimicrobial therapy. VII. The fluoroquinolones. *The Journal of the Oklahoma State Medical Association*, 86(4), 166-174.
34. Gupta, R., Gaiind, R., Wain, J., Deb, M., Singh, L. C., & Basir, S. F. (2014). Characterization of non-classical quinolone resistance in *Salmonella enterica* serovar Typhi: Report of a novel mutation in *gyrB* gene and diagnostic challenges. *Biomolecular Detection and Quantification*, 2, 30-34.
35. Hata, M., Suzuki, M., Matsumoto, M., Takahashi, M., Sato, K., Ibe, S., & Sakae, K. (2005). Cloning of a novel gene for quinolone resistance from a transferable plasmid in *Shigella flexneri* 2b. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 49(2), 801-803.
36. Hayes, J. D., & Wolf, C. R. (1990). Molecular mechanisms of drug resistance. *Biochemical journal*, 272 (2), 281.

37. Hektoen, H., Berge, J. A., Hormazabal, V., & Yndestad, M. (1995). Persistence of antibacterial agents in marine sediments. *Aquaculture*, 133 (3), 175-184.
38. Henríquez, P., Bohle, H., Bustamante, F., Bustos, P., & Mancilla, M. (2015). Polymorphism in gyrA is associated to quinolones resistance in Chilean *Piscirickettsia salmonis* field isolates. *Journal of fish diseases*, 38 (4), 415-418.
39. Hernández, M. A. L., Álvarez, W. H., Nieto, L. S., & Vera, J. L. Á. (2010). Neutropenia febril de bajo riesgo en pacientes con leucemia aguda linfoblástica. Amikacina-ceftriaxona o fluoroquinolonas orales. *Medicina Interna de México*, 26(3), 220.
40. Heuer, O. E., Kruse, H., Grave, K., Collignon, P., Karunasagar, I., & Angulo, F. J. (2009). Human health consequences of use of antimicrobial agents in aquaculture. *Clinical Infectious Diseases*, 49 (8), 1248-1253.
41. Hiasa, H., & Shea, M. E. (2000). DNA gyrase-mediated wrapping of the DNA strand is required for the replication fork arrest by the DNA gyrase-quinolone-DNA ternary complex. *Journal of Biological Chemistry*, 275(44), 34780-34786.
42. Hooper DC, Wolfson JS. (1991) Fluorquinolone antimicrobial agents. *N Engl J Med* 324-94.
43. Janecko, N., Pokludova, L., Blahova, J., Svobodova, Z., & Literak, I. (2016). Implications of fluoroquinolone contamination for the aquatic environment—A review. *Environmental Toxicology and Chemistry*.
44. Jara, M. (2007). Tetraciclinas: un modelo de resistencia antimicrobiana. *Avances en Ciencias Veterinarias*, 22(1-2).
45. Krsiemann C, Tillotson GS, Endermann R. (1996) La microbiología y farmacología de varios antimicrobianos incluyendo a la ciprofloxacina en el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio. *Visión Méd* 17:5-16.
46. Kümmerer, K. (2009). Antibiotics in the aquatic environment—a review—part I. *Chemosphere*, 75(4), 417-434.

47. Lambert HP, O'Grady (1992) FW. Quinolones. En: Antibiotic and chemotherapy churchill livingstone. 6 ed. Londres 245-62.
48. Leshner, G. Y., Froelich, E. J., Gruett, M. D., Bailey, J. H., & Brundage, R. P. (1962). 1, 8-Naphthyridine derivatives. A new class of chemotherapeutic agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 5(5), 1063-1065.
49. Levy, S. B. (1987). Antibiotic use for growth promotion in animals: ecologic and public health consequences. *Journal of Food Protection*®, 50(7), 616-620.
50. Levy, S. B. (2002). *The antibiotic paradox*. Da Capo Press.
51. Madigan, M. T. B., Martinko, T. D., Dunlap, J. M., Clark, P. V., & Madigan, D. P. M. T. (2009). Brock: Biología de los microorganismos (No. 576 MADbE 12a. ed.).
52. Marin Harvest (2008) Sustainability Report, 2008. [Internet]. MarineHarvest.com 2016 [citado el 6 de Jun. de 2016]. Available from: <http://www.marineharvest.com/investor/annual-reports/>
53. Marshall, B. M., & Levy, S. B. (2011). Food animals and antimicrobials: impacts on human health. *Clinical microbiology reviews*, 24(4), 718-733.
54. Michael, C. A., Dominey-Howes, D., & Labbate, M. (2014). The antimicrobial resistance crisis: causes, consequences, and management. *Front Public Health*, 2, 145.
55. Millanao, A. (2002). Estudio cualitativo y cuantitativo de las quinolonas y fluoroquinolonas importadas y autorizadas para uso y disposición en medicina y en veterinaria en Chile, en el período 1998-2001. Consideraciones sobre su impacto para la salud pública y el medio ambiente. Valdivia, Chile: Universidad Austral de Chile [WWWdocument]. URL <http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2002/fcm645e/doc/fcm645e.pdf>
56. Millanao, A., Barrientos, M., Gómez, C., Tomova, A., Buschmann, A., Dölz, H., & Cabello, F. C. (2011). Uso inadecuado y excesivo de antibióticos: Salud pública y salmonicultura en Chile. *Revista médica de Chile*, 139(1), 107-118.

57. Ministerio de Economía de Chile. (2009). Carta Oficial a Oceana sobre la cantidad de antibióticos usados en la acuicultura del salmón en Chile. Julio 14
58. Morejón García, M., & Salup Díaz, R. (2003). Actualización en quinolonas. *Electrón J Biomed*, 1(3), 170-8.
59. Mosa, A., Hutter, M. C., Zapp, J., Bernhardt, R., & Hannemann, F. (2015). Regioselective Acetylation of C21 Hydroxysteroids by the Bacterial Chloramphenicol Acetyltransferase I. *ChemBioChem*, 16(11), 1670-1679.
60. Mustaev, A., Malik, M., Zhao, X., Kurepina, N., Luan, G., Oppegard, L. M., ... & Drlica, K. (2014). Fluoroquinolone-Gyrase-DNA complexes two modes of drug binding. *Journal of Biological Chemistry*, 289(18), 12300-12312.
61. Neu, H. C. (1987). New antibiotics: areas of appropriate use. *The Journal of infectious diseases*, 403-417.
62. Neu, H. C. (1988). Quinolonas: Nuevos antimicrobianos con amplias posibilidades de uso. *Clin Med N Am*, 3, 663-78.
63. Neu, H. C. (1992). The crisis in antibiotic resistance. *Science*, 257 (5073), 1064-1073.
64. Nikaido, H. (1994). Prevention of drug access to bacterial targets: permeability barriers and active efflux. *Science*, 264(5157), 382-388.
65. Nikaido, H. (2003). Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited. *Microbiology and molecular biology reviews*, 67(4), 593-656.
66. NuestroMar (2008) Comienza campaña para prohibir antibióticos de última generación en salmonicultura [Internet]. Nuestromar.org 2016 [citado el 3 de Agost. de 2016]. Available from:
http://www.nuestromar.org/noticias/ciencia_tecnologia_y_educacion_06_2008_chile_comienza_campana_para_prohibir_antib
67. Owens, RC (2002). Fluoroquinolonas: Estructura y mecanismo de acción. *Antibiotics for Clinicians*; 1: 70-74; Zhao X et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 13991-13996; Domagala J M. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33 (4): 685-706.

68. Power, B. H., Smith, N., Downer, B., & Alisaraie, L. (2016). Insight into the Mechanism of Chemical Modification of Antibacterial Agents by Antibiotic Resistance Enzyme O-phosphotransferase-III A. *Chemical Biology & Drug Design*.
69. Pratt, W. B., tr Nuñez, M. J., tr Paolini, H., colab Orlandini, R. K., & ed Ceitlin, J. (1981). Quimioterapia de la infección.
70. Rico, A., Phu, T. M., Satapornvanit, K., Min, J., Shahabuddin, A. M., Henriksson, P. J., ... & Van den Brink, P. J. (2013). Use of veterinary medicines, feed additives and probiotics in four major internationally traded aquaculture species farmed in Asia. *Aquaculture*, 412, 231-243.
71. Rubinstein E, Adam D (1988). International Symposium on new quinolones, Rev Infec Dis 10 (Suppl I):
72. SALMONCHILE (2016) [Internet]. Salmonchile.cl. 2016 [citado el 20 de Jul. de 2016] Available from: <http://www.salmonchile.cl/es/quienes-somos.php>
73. Samuelsen, O. B., Torsvik, V., & Ervik, A. (1992). Long-range changes in oxytetracycline concentration and bacterial resistance towards oxytetracycline in a fish farm sediment after medication. *Science of the Total Environment*, 114, 25-36.
74. Sernapesca (2015). Informe sobre uso de antimicrobianos en la salmonicultura nacional. [Internet]. Sernapesca.com 2016 [citado el 2 de Sept. de 2016]. Available from: http://www.sernapesca.cl/presentaciones/Comunicaciones/Informe_Sobre_Uso_de_Antimicrobianos_2015.pdf
75. Smith, J. T., & Lewin, S. (1989). Química y mecanismos de acción de los antibacterianos quinolonas. *las quinolonas. Andriole VI de. San Diego: Academic*, 25-89.
76. Sørum, H., & Lie, Ø. (2008). Antibiotic resistance associated with veterinary drug use in fish farms. *Improving farmed fish quality and safety*, 157-182.
77. Tomasz, A. (1994). Multiple-antibiotic-resistant pathogenic bacteria--a report on the Rockefeller University workshop. *New England journal of medicine*, 330(17), 1247-1251.

78. White House (2015). National action plan for combating antibiotic-resistant bacteria. Accessed August, 8.
79. World Health Organization (2000) a. Contengamos la resistencia antimicrobiana. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42480/1/WHO_CDS_2000.2_spa.pdf
80. World Health Organization (2000) c. Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. WHO/CDS/CSR/DRS/2000.I-DRAFT. En: http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf
81. World Health Organization (2008). Resistencia a los antimicrobianos transferida por animales productores de alimentos. http://www.who.int/foodsafety/fs_management/No_02_Antimicrobial_Mar08_ES.pdf
82. World Health Organization. (2012). *Critically important antimicrobials for human medicine*. World Health Organization.
83. World Health Organization. (2000) b. WHO global principles for the containment of antimicrobial resistance in animals intended for food. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68931/1/WHO_CDS_CSRAPH_2000.4.pdf

9. TABLAS

Tabla N° 1. Quinolonas y fluoroquinolonas importadas en Chile, según sistema de DATASUR, durante el período 2013-2015. Porcentaje de importación de cada una de ellas por año y porcentaje total de los años, durante el período de 2013-2015.

AÑO	Importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas por principio activo				Toneladas Totales 2013-2015	Porcentaje por año (%año) y porcentaje del total de años (%t)			
	2013	2014	2015	ΣKN		2013	2014	2015	%Total
PIP (MH)	*	67,8	3,4	71,3	0,1	0,0	0,1	0,0	0,0
OXO (MV)	*	1.000,0	*	1.000,0	1,0	0,0	1,5	0,0	0,7
CIP (MH-MV)	19.301,5	29.316,3	10.546,8	59.164,6	59,2	42,6	45,2	27,4	39,8
DAN (MV)	34,7	56,0	5,2	95,9	0,1	0,1	0,1	0,0	0,1
GAT (MH)	1,1	0,9	1,5	3,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
GEM (MH)	22,4	*	*	22,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
NOR (MH-MV)	*	3,3	801,6	804,9	0,8	0,0	0,0	2,1	0,5
LEV (MH)	2.508,2	9.111,7	5.829,7	17.449,6	17,4	5,5	14,0	15,1	11,7
MOX (MH)	443,0	325,1	510,6	1278,6	1,3	1,0	0,5	1,3	0,9
OFLO (MH)	0,02	0,01	0,01	0,04	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
PRAD (MV)	*	0,02	*	0,02	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
ENR (MV)	14.994,9	14.920,5	13.314,7	43.230,2	43,2	33,1	23,0	34,5	29,1
FLU (MV)	8.018,6	10.128,7	7.525,1	25.672,5	25,7	17,7	15,6	19,5	17,3
KN									
TOTALES	45.324,4	64.930,4	38.538,7	148.793,5	-	100,0	100,0	100,0	100,0
TN									
TOTALES	45,3	64,9	38,5	148,8	-	-	-	-	-

* No se encontraron registros del principio activo.

MH: Medicina Humana MV: Medicina Veterinaria

PIP: Ácido pipemídico OXO: Ácido oxolínico CIP: Ciprofloxacino DAN: Danofloxacino

GAT: Gatifloxacino GEM: Gemifloxacino NOR: Norfloxacino LEV: Levofloxacino

MOX: Moxifloxacino OFLO: Ofloxacino PRAD: Pradofloxacino ENR: Enrofloxacino

FLU: Flumequina

Tabla N° 2. Quinolonas y fluoroquinolonas importadas en Chile para uso en medicina humana, según sistema DATASUR, durante el período 2013-2015.

Años	2013	2014	2015	Kilos Totales	TONELADAS TOTALES PERÍODO 2013-2015
Quinolonas					0,1
Ácido Pipemídico	*	67,8	3,4	71,3	0,1
Fluoroquinolonas					77,9
Ciprofloxacino	19.299,5	29.315,6	10.545,0	59.160,2	59,2
Gatifloxacino	1,1	0,9	1,5	3,5	0,0
Gemifloxacino	22,4	*	*	22,4	0,0
Levofloxacino	2.508,2	9.111,7	5.829,7	17.449,6	17,4
Moxifloxacino	443,0	325,1	510,6	1278,6	1,3
Ofloxacino	0,02	0,01	0,01	0,04	0,0
KILOS TOTALES	22.274,2	38.821,1	16.890,3	77.985,5	-
TONELADAS TOTALES	22,3	38,8	16,9	-	78,0

* No se encontraron registros del principio activo.

Tabla N° 3. Quinolonas y fluoroquinolonas importadas en Chile para uso en medicina veterinaria, según sistema DATASUR, durante el período 2013-2015.

Años	2013	2014	2015	Kilos Totales	TONELADAS TOTALES PERÍODO 2013-2015
Quinolonas					1,0
Ácido Oxolínico	*	1.000,0	*	1.000,0	1,0
Fluoroquinolonas					69,8
Ciprofloxacino	2,0	0,1	1,8	3,9	0,0
Danofloxacino	34,7	56,0	5,2	95,9	0,1
Norfloxacino	*	3,3	801,6	804,9	0,8
Pradofloxacino	*	0,02	*	0,01512	0,0
Enrofloxacino	14.994,9	14.920,5	13.314,7	43.230,2	43,2
Flumequina	8.018,6	10.128,7	7.525,1	25.672,5	25,7
KILOS TOTALES	23.050,3	26.108,7	21.648,4	70.807,4	-
TONELADAS TOTALES	23,1	26,1	21,6	-	70,8

* No se encontraron registros del principio activo.

Tabla N° 4. Quinolonas y fluoroquinolonas autorizadas para uso y disposición en medicina humana, por el Instituto de Salud Pública de Chile, durante el período 2013-2015.

Años	2013	2014	2015	Kilos Totales	TONELADAS TOTALES PERÍODO 2013-2015
Quinolonas					0,1
Ácido Pipemídico	*	67,8	3,4	71,3	0,1
Fluoroquinolonas					73,1
Ciprofloxacino	15.696,8	29.095,4	10.389,7	55.182,0	55,2
Gatifloxacino	0,8	0,9	1,5	3,2	0,0
Gemifloxacino	22,4	*	*	22,4	0,0
Levofloxacino	2.086,1	8.681,3	5.829,7	16.597,1	16,6
Moxifloxacino	442,9	323,2	510,6	1.276,7	1,3
Ofloxacino	0,02	0,01	0,01	0,04	0,0
KILOS TOTALES	18.248,9	38.168,7	16.735,0	73.152,6	-
TONELADAS TOTALES	18,2	38,2	16,7	-	73,2

* No se encontraron registros del principio activo.

Tabla N° 5. Variación de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas en los períodos 2012-2013, 2013-2014, 2014-2015 y variación promedio de las importaciones de quinolonas y fluoroquinolonas en Chile, según información obtenida en sistema DATASUR, durante el período 2013-2015.

Años	2012	2013	2014	2015	%V 2012-2013	% V 2013-2014	% V 2014-2015	Variación promedio
Quinolonas								
NAL	1,0	*	*	*	-100,0	**	0,0	-50,0
PIP	100,0	*	67,8	3,4	-100,0	**	-94,9	-97,5
OXO	*	*	1.000,0	*	0,0	**	-100,0	-50,0
Fluoroquinolonas								
CIP	20.000,0	19.301,5	29.316,3	10.546,8	-3,5	51,9	-64,0	-5,2
DAN	*	34,7	56,0	5,2	**	61,3	-90,7	-14,7
GAT	*	1,1	0,9	1,5	**	-14,1	70,7	28,3
GEM	*	22,4	*	*	**	-100,0	0,0	-50,0
NOR	*	*	3,3	801,6	0,0	**	24.161,6	12.080,8
LEV	5.000,0	2.508,2	9.111,7	5.829,7	-49,8	263,3	-36,0	59,1
MOX	700,0	443,0	325,1	510,6	-36,7	-26,6	57,1	-2,1
OFLO	*	0,02	0,01	0,01	**	-66,3	31,3	-17,5
PRAD	*	*	0,02	*	0,0	**	-100,0	-50,0
ENR	3.900,0	14.994,9	14.920,5	13.314,7	284,5	-0,5	-10,8	91,1
FLU	*	8.018,6	10.128,7	7.525,1	**	26,3	-25,7	0,3
TOTAL	29.701,0	45.324,4	64.930,4	38.538,7	52,6	43,3	-40,6	18,4

PIP: Ácido pipemídico OXO: Ácido oxolínico CIP: Ciprofloxacino DAN: Danofloxacino

GAT: Gatifloxacino GEM: Gemifloxacino NOR: Norfloxacino LEV: Levofloxacino

MOX: Moxifloxacino OFLO: Ofloxacino PRAD: Pradofloxacino ENR: Enrofloxacino

FLU: Flumequina

* No se encontraron registros del principio activo.

** No se puede determinar porcentaje de variación. Valor inicial = 0 no se puede comparar en magnitud con valor final.

Tabla N° 6. Importaciones de antibióticos de uso veterinario en toneladas, ordenados por laboratorio importador y especies, en el período de 2013-2015.

Antibiótico	Laboratorio	2013	2014	2015	Total (Kg)	Especie
Ácido Oxolínico	Veterquímica	*	1.000,0	*	1.000,0	Salmónido
Ciprofloxacino	Drag Pharma	2,0	0,2	1,0	3,2	Perro
	Chemie	0,3	0,4	1,0	1,7	Caballo Gato
Danofloxacino	Pfizer	0,0	0,1	*	0,1	Bovino
	Zoetis	*	*	5,0	5,0	Cerdo
Enrofloxacin	Bayer	100,0	100,0	100,0	300,0	Bovino
	Centrovét	14.000,0	11.100,0	8.000,0	33.100,0	Perro
	Drag Pharma	100,0	100,0	200,0	400,0	Cerdo
	Chemie	600,0	700,0	10,0	1.310,0	Gato
	Microsules	10,0	10,0	4,0	24,0	Ovino
	Veterquímica	*	3,0	5,0	8,0	Caprino
	JB Animal Products	200,0	*	*	200,0	Caballo
	Provet	*	*	10,0	10,0	Aves (Pollo)
						Pavo Pollo <i>broiler</i> P. Reemplazo
Flumequina	Centrovét	8.000,0	5.000,0	7.500,0	20.500,0	Salmónido
	Veterquímica	*	5.000,0	*	5.000,0	Bovino
	Farquímica	20,0	100,0	30,0	150,0	Perro Caprino Cerdo Conejo Caprino Aves (Pollo)
Norfloxacino	Chemie	*	3,0	2,0	5,0	Pollo
	Centrovét	*	*	800,0	800,0	Pollo Broiler Perro
Pradofloxacino	Bayer	*	0,02	*	0,02	Perro Gato

10. GRÁFICOS

Gráfico N° 1. Toneladas totales de quinolonas y fluoroquinolonas importadas en Chile para uso en medicina humana y medicina veterinaria, según la base de datos DATASUR, en el período de 2013-2015.

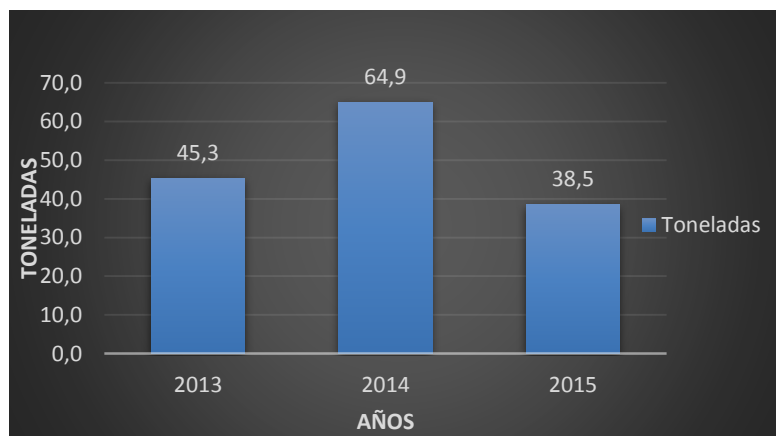


Gráfico N° 2. Toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas importadas en Chile, para uso en medicina humana, según base de datos DATASUR, durante el período de 2013-2015.

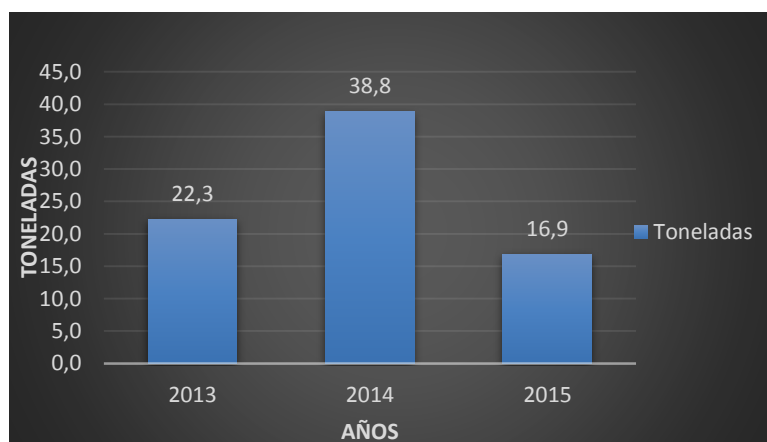


Gráfico N° 3. Toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas importadas en Chile, para uso en medicina veterinaria, según la base de datos DATASUR, durante el período de 2013-2015.

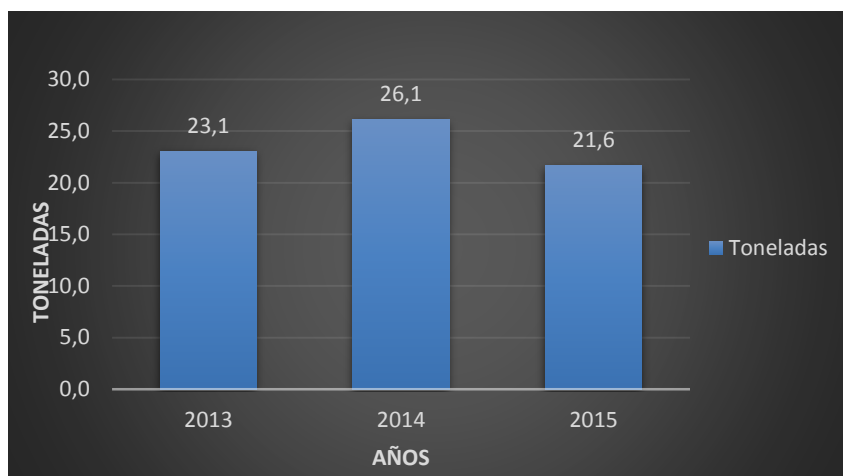


Gráfico N° 4. Toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas autorizadas para uso y disposición en medicina humana por el Instituto de Salud Pública, durante el período de 2013-2015.

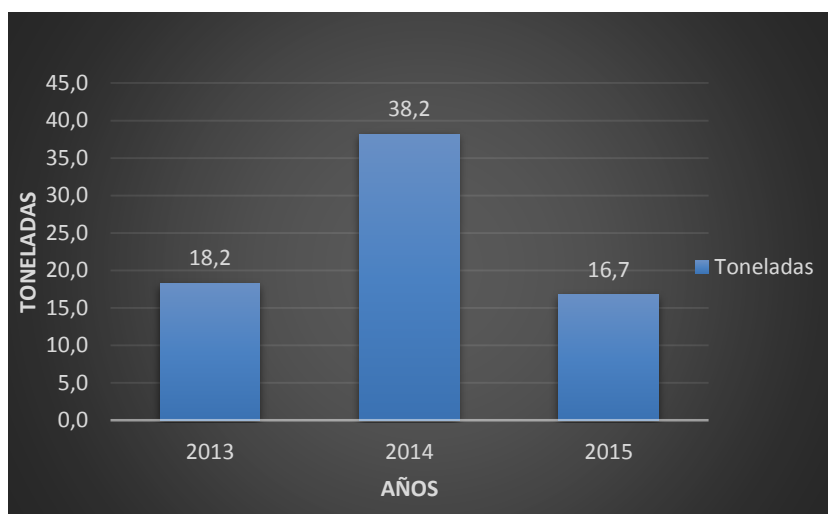
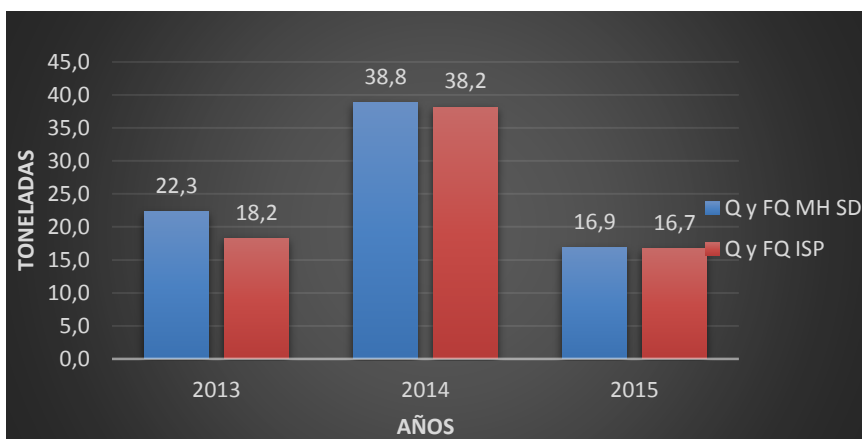


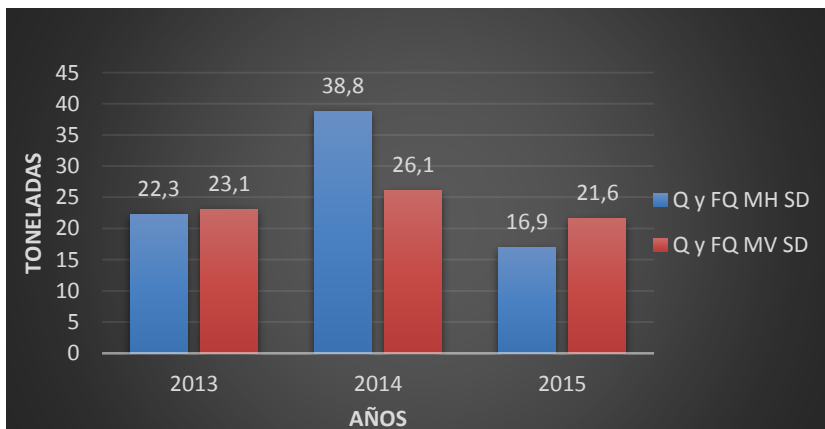
Gráfico N° 5. Relación entre las toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas importadas para medicina humana, según base de datos DATASUR y las toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas autorizadas para uso y disposición por el ISP, durante el período de 2013-2015.



Q Y FQ MH SD: Quinolonas y fluoroquinolonas importadas para uso en medicina humana según sistema DATASUR.

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

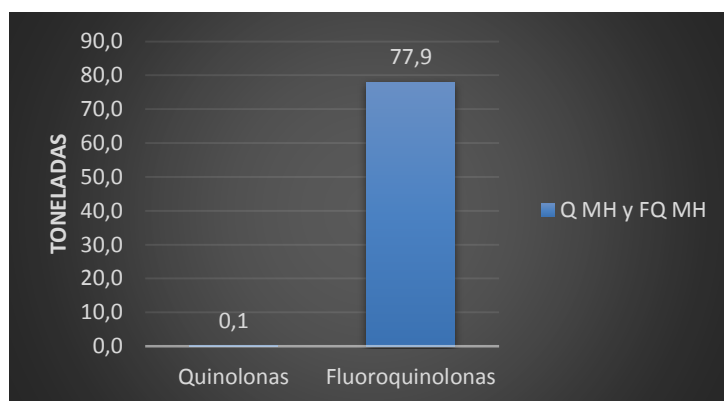
Gráfico N° 6. Toneladas de quinolonas y fluoroquinolonas importadas en Chile para medicina humana y medicina veterinaria, según base de datos DATASUR, en el período de 2013-2015.



Q y FQ MH SD: Quinolonas y fluoroquinolonas importadas en Chile para medicina humana según sistema DATASUR.

Q Y FQ MV SD: Quinolonas y fluoroquinolonas importadas en Chile para medicina veterinaria según sistema DATASUR.

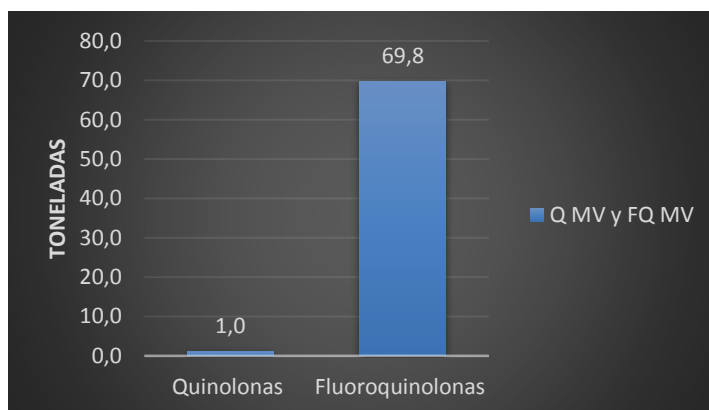
Gráfico N° 7. Toneladas totales de quinolonas y toneladas totales de fluoroquinolonas importadas en Chile para uso en medicina humana, según base de datos DATASUR, durante el período de 2013-2015.



Q MH: Quinolonas importadas para uso en medicina humana, según sistema DATASUR.

FQ MH: Fluoroquinolonas importadas para uso en medicina humana, según sistema DATASUR.

Gráfico N° 8. Toneladas totales de quinolonas y toneladas totales de fluoroquinolonas importadas en Chile para uso en medicina veterinaria, según base de datos DATASUR, durante el período de 2013-2015.



Q MV: Quinolonas importadas para medicina veterinaria, según sistema DATASUR.

FQ MV: Fluoroquinolonas importadas para medicina veterinaria, según sistema DATASUR.

Gráfico N° 9. Caracterización porcentual de quinolonas y fluoroquinolonas importadas para medicina humana en el año 2013 (Total= 22,3 T).

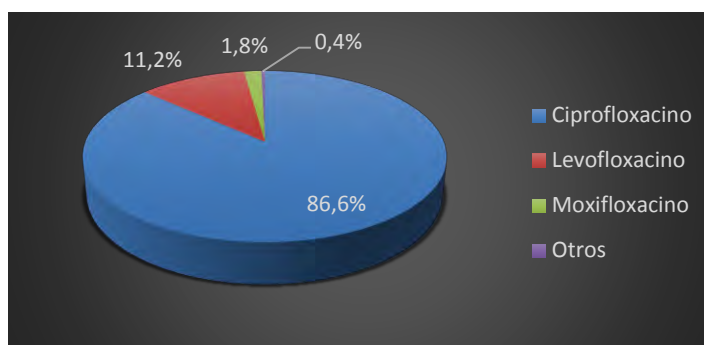


Gráfico N° 10. Caracterización porcentual de quinolonas y fluoroquinolonas importadas para medicina humana en el año 2014 (Total= 38,8 T).

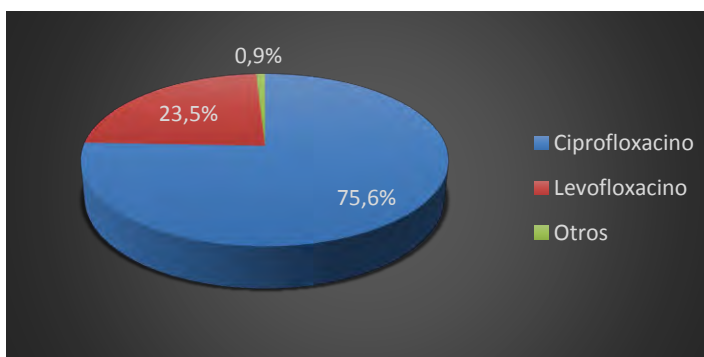


Gráfico N° 11. Caracterización porcentual de quinolonas y fluoroquinolonas importadas para medicina humana en el año 2015 (Total= 16,9).

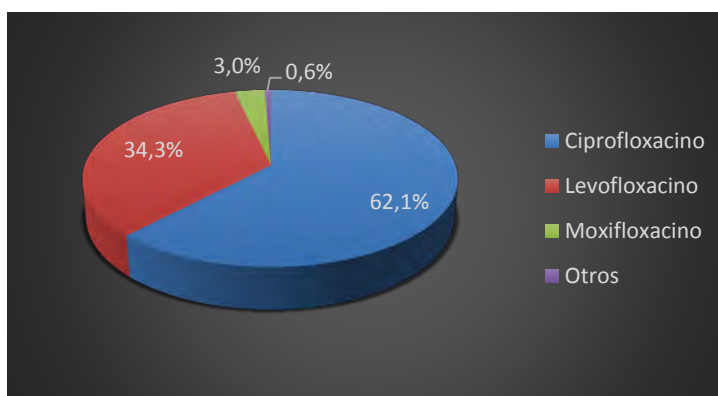


Gráfico N° 12. Caracterización porcentual de quinolonas y fluoroquinolonas importadas para medicina veterinaria en el año 2013 (Total= 23,1 T).

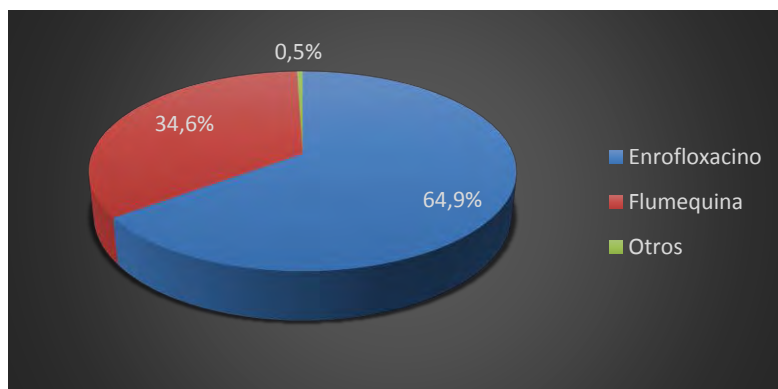


Gráfico N° 13. Caracterización porcentual de quinolonas y fluoroquinolonas importadas para medicina veterinaria en el año 2014 (Total= 26,1).

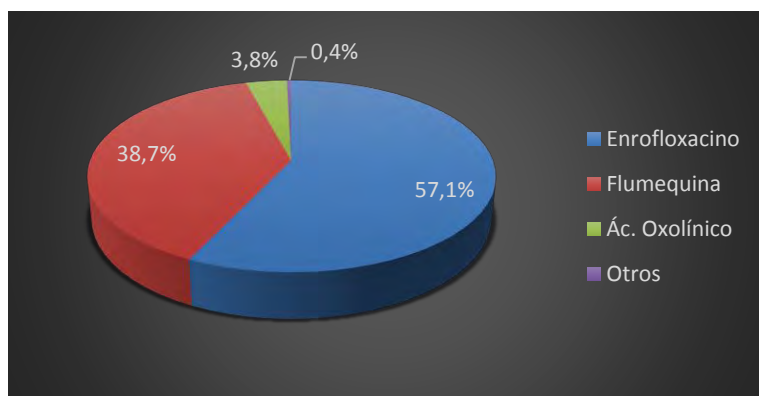


Gráfico N° 14. Caracterización porcentual de quinolonas y fluoroquinolonas importadas para medicina veterinaria en el año 2015 (Total= 21,6 T).

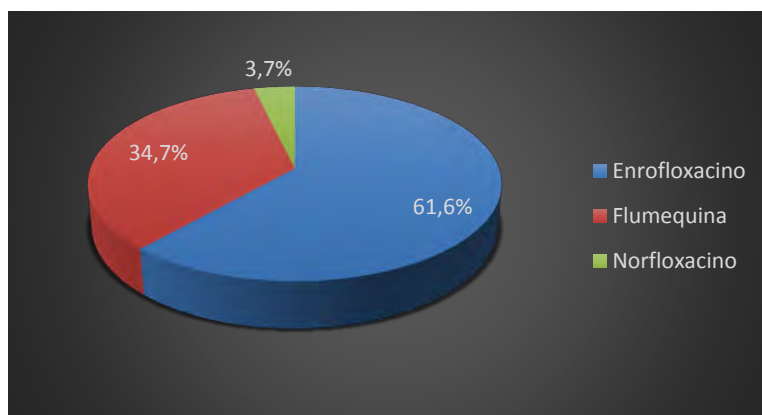
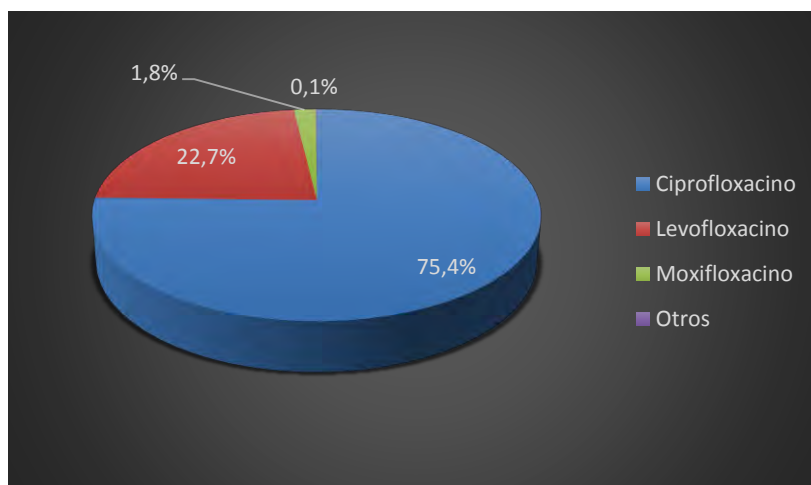


Gráfico N° 15. Caracterización de las quinolonas y fluoroquinolonas más autorizadas para uso y disposición por el Instituto de Salud Pública, en el período 2013-2015 (Total= 73,2 T).



11. FIGURAS

Figura N° 1. Categorización y clasificación de quinolonas y fluoroquinolonas según generación y vía de administración (Cué *et al*, 2005).

1^{era} Generación	2^{da} Generación	3^{era} Generación	4^{ta} Generación
Ácido nalidíxico (oral)	Ciprofloxacino (oral, inyección)	Levofloxacino (oral, inyección)	Balofloxacino (oral)
Ácido oxolínico (oral)	Enoxacino (oral)	Esparfloxacino (oral)	Clinafloxacino (inyección)
Ácido pipemídico (oral)	Fleroxacino (oral, inyección)	Tosufloxacino (oral)	Gatifloxacino (oral, inyección)
Ácido piromídico (oral)	Lomefloxacino (oral)		Gemifloxacino (oral)
Cinoxacino (oral)	Norfloxacino (oral)		Moxifloxacino (oral, inyección)
Rosoxacino (oral)	Ofloxacino (oral, inyección)		Pazufloxacino (oral, inyección)
	Pefloxacino (oral, inyección)		Sitafloxacino (Inyección)
			Trovafloxacino (oral, inyección)

Figura N° 2. Mecanismos de resistencia a las quinolonas y fluoroquinolonas (Aldred *et al*, 2014).

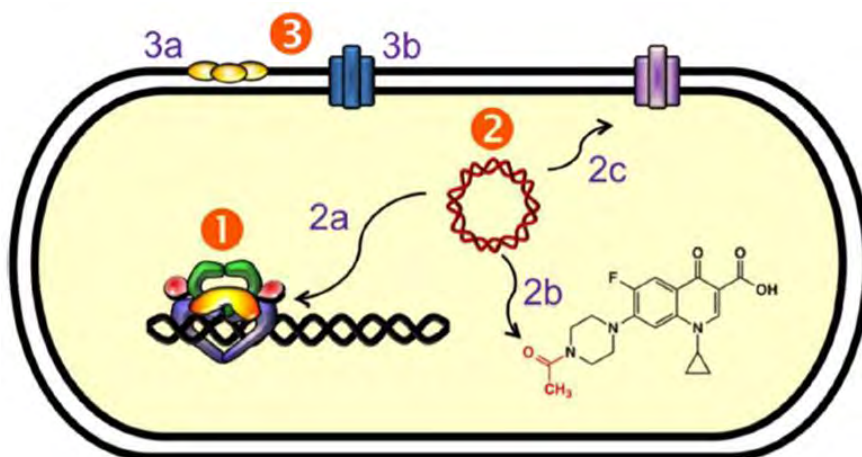


Figura N° 3. Distribución porcentual de la importación de 1193 toneladas métricas de quinolonas y fluoroquinolonas para su uso en medicina humana y veterinaria en Chile durante el período 2000 a 2007 (Millanao *et al*, 2011).

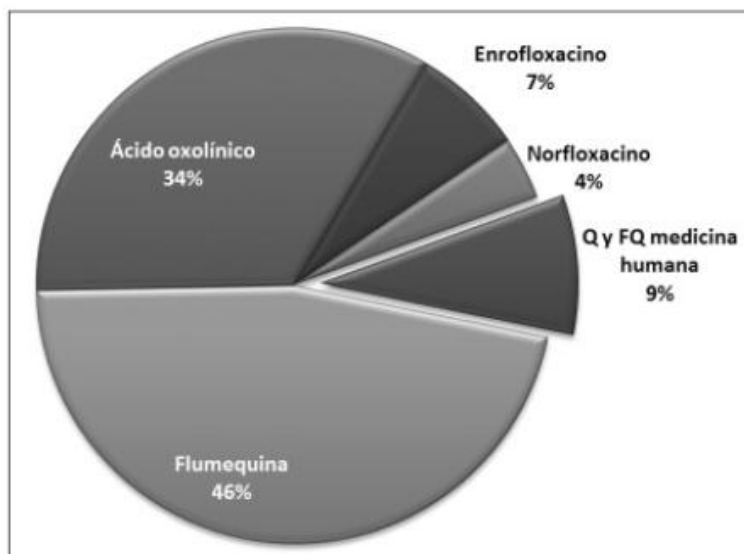


Figura N° 4. Distribución porcentual de la importación de 148,8 toneladas métricas de quinolonas y fluoroquinolonas para su uso en medicina humana y veterinaria en Chile durante el período 2013-2015.

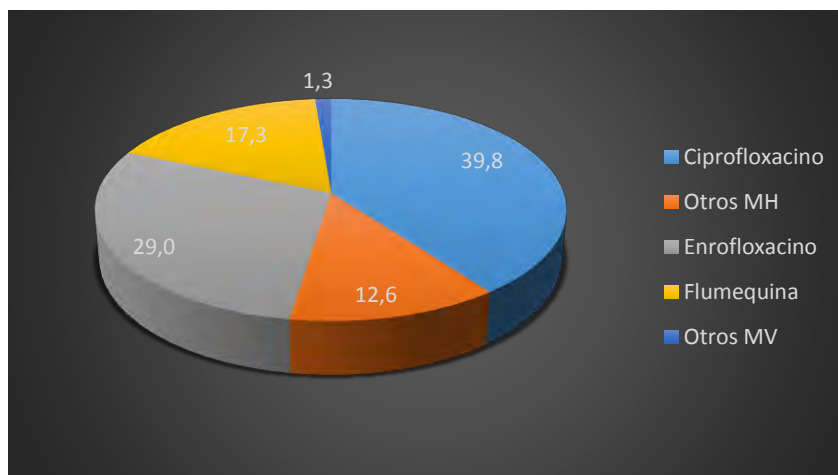


Figura N° 5. Antimicrobianos en alimento y sus residuos en el ambiente acuático (Cabello *et al*, 2016).

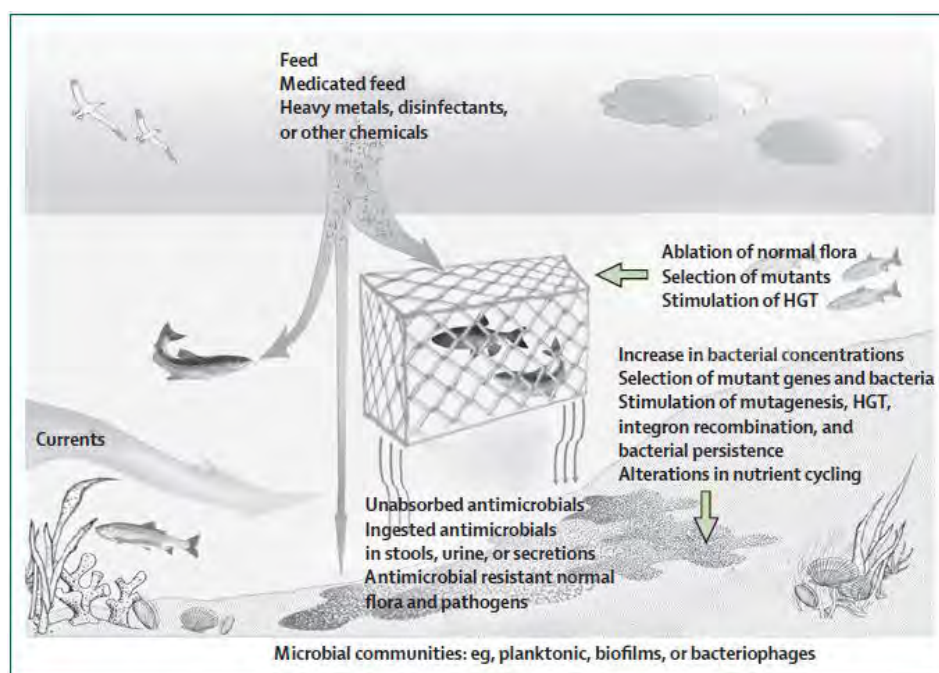
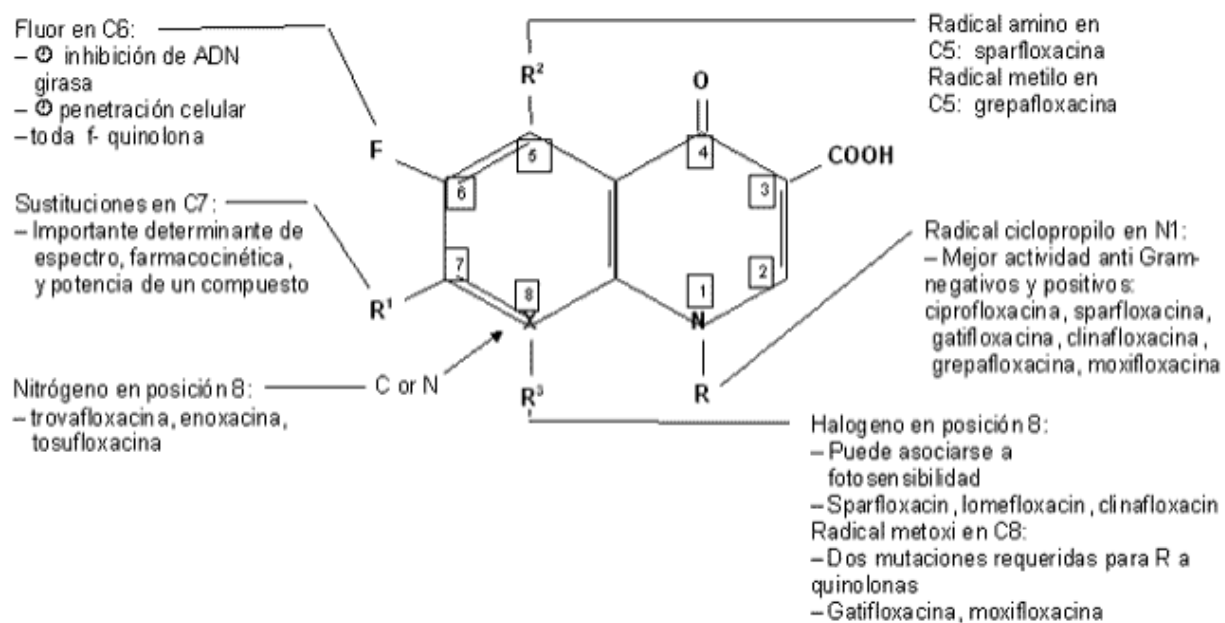


Figura N° 6. Núcleo base de las quinolonas y fluoroquinolonas (Owens *et al*, 2002).



12. ANEXOS

Anexo N° 1. Solicitud de información al Instituto de Salud Pública a través de la Ley de Transparencia.

SOLICITUD DE ACCESO A LA INFORMACIÓN

Su solicitud ha sido ingresada al **Portal de Transparencia del Estado** para el **organismo Instituto de Salud Pública (ISP)** con fecha **11/02/2016** con el **N°: AO005T0000489**. La confirmación de este ingreso ha sido enviada a su correo electrónico **cd_siegel@hotmail.com**



La fecha de entrega de la respuesta es el **10/03/2016** (el plazo para recibir una respuesta es de **20 días hábiles**). Le informamos que durante este proceso el organismo **Instituto de Salud Pública (ISP)** podría solicitar una prórroga de máximo **10 días hábiles** para dar respuesta a su solicitud.

En caso que su solicitud de información no sea respondida en el plazo de veinte (20) días hábiles, o sea ésta denegada o bien la respuesta sea incompleta o no corresponda a lo solicitado, en aquellos casos que la ley lo permite usted podrá interponer un reclamo por denegación de información ante el Consejo para la Transparencia www.consejotransparencia.cl dentro del plazo de 15 días hábiles, contado desde la notificación de la denegación de acceso a la información, o desde que haya expirado el plazo definido para dar respuesta.

Para las solicitudes presentadas a organismos autónomos como por ejemplo Poder Judicial, Contraloría General de la República y el Congreso Nacional el procedimiento de reclamos se describe [en el siguiente enlace](#).

Podrá conocer el estado de su solicitud en este portal ingresando el **Código identificador de tu solicitud: AO005T0000489** y también ingresando con tus datos al portal de ciudadano.

DATOS INGRESADOS PARA SU SOLICITUD

Solicitud de información	
A quien dirige su solicitud	Instituto de Salud Pública (ISP)
Región	Región Metropolitana
Vía de recepción de solicitud	Correo electrónico
Correo electrónico	cd_siegel@hotmail.com
Solicitud	Se solicitan autorizaciones de uso y disposición de fenicoles, tetraciclinas, quinolonas y fluoroquinolonas en el periodo 2013-2015. Esto con intención de complementar un estudio sobre las cantidades de antimicrobianos que se utilizan tanto en medicina humana como veterinaria.
Observaciones	El estudio en cuestión analiza esta información dentro del periodo 2013-2015. El cual fue autorizado por la Escuela de Química y Farmacia de la Universidad Austral de Chile para procesos de titulación de estudiantes de la misma carrera. Los nombres de los principios activos y sus nombres comerciales o marcas se detallan en el documento adjunto
Archivos adjuntos	Solicitud ISP.docx
Formato deseado	PDF
Solicitante inicia sesión en Portal	SI
Forma de recepción de la solicitud	Vía electrónica

Datos del solicitante	
Persona	Natural
Nombre o Razón social	Claudio
Apellido Paterno	Siegel
Apellido Materno	Tike

Datos del apoderado	
Nombre	
Apellido Paterno	
Apellido Materno	

Dirección	
Calle	
Numero	
Departamento	
Región	- Sin especificar -
Comuna	- Sin especificar -

Anexo N° 2. Acuse de recibo de solicitud de acceso a la información de Instituto de Salud Pública a través de la Ley de Transparencia.

Instituto de Salud Pública (ISP)

ACUSE DE RECIBO DE SOLICITUD DE ACCESO A LA INFORMACIÓN

LEY DE TRANSPARENCIA

AO005T0000489

Fecha: 11/02/2016 Hora: 12:14:19



1. Contenido de la Solicitud

Nombre y apellidos o razón social:	Claudio Siegel Tike
Tipo de persona:	Natural
Dirección postal y/o correo electrónico:	cd_siegel@hotmail.com
	- Sin especificar -, - Sin especificar -, CHILE
Nombre de apoderado (si corresponde):	
Solicitud realizada:	Se solicitan autorizaciones de uso y disposición de fenicoles, tetraciclinas, quinolonas y fluoroquinolonas en el periodo 2013-2015. Esto con intención de complementar un estudio sobre las cantidades de antimicrobianos que se utilizan tanto en medicina humana como veterinaria.
Observaciones:	El estudio en cuestión analiza esta información dentro del periodo 2013-2015. El cual fue autorizado por la Escuela de Química y Farmacia de la Universidad Austral de Chile para procesos de titulación de estudiantes de la misma carrera. Los nombres de los principios activos y sus nombres comerciales o marcas se detallan en el documento adjunto
Archivos adjuntos:	Solicitud ISP.docx
Medio de envío o retiro de la información:	Correo electrónico
Formato de entrega de la información:	PDF
Sesión iniciada en Portal:	SI
Vía de ingreso en el organismo:	Vía electrónica

De acuerdo a su requerimiento, este organismo procederá a verificar lo siguiente:

- Si su presentación constituye una solicitud de información.
- Si nuestra institución es competente para dar respuesta a ésta.
- Si su solicitud cumple con los requisitos obligatorios establecidos en el artículo 12 de la Ley de Transparencia.

2. Fecha de entrega vence el: 10/03/2016

El plazo máximo para responder una solicitud de información es de veinte (20) días hábiles. De acuerdo a su presentación la fecha máxima de entrega de la respuesta es el día 10/03/2016. Se informa además que excepcionalmente el plazo referido podrá ser prorrogado por otros 10 días hábiles, cuando existan circunstancias que hagan difícil reunir la información solicitada, conforme lo dispone el artículo 14 de la Ley de Transparencia.

Informamos además que la entrega de información eventualmente podrá estar condicionada al cobro de los costos directos de reproducción. Por su parte, y de acuerdo a lo establecido en el artículo 18 de la Ley de Transparencia, el no pago de tales costos suspende la entrega de la información requerida.

En caso que su solicitud de información no sea respondida en el plazo de veinte (20) días hábiles, o sea ésta denegada o bien la respuesta sea incompleta o no corresponda a lo solicitado, en aquellos casos que la ley lo permite usted podrá interponer un reclamo por denegación de información ante el Consejo para la Transparencia www.consejotransparencia.cl dentro del plazo de 15 días hábiles, contado desde la notificación de la denegación de acceso a la información, o desde que haya expirado el plazo definido para dar respuesta.

3. Seguimiento de la solicitud

Con este código de solicitud: **AO005T0000489**, podrá hacer seguimiento a su solicitud de acceso a través de los siguientes medios:

- a) Directamente llamando al teléfono del organismo: 56 2 2575 5224
- b) Consultando presencialmente, en oficinas del organismo "Instituto de Salud Pública (ISP)", ubicadas en Av. Marathon 1000, Ñuñoa, en el horario Lunes a Jueves de 08:30 a 17:30 horas Viernes de 08:30 a 16:30 horas F: 22 575 52 24

Av. Marathon 1000, Ñuñoa

Instituto de Salud Pública (ISP)

- c) Digitando código de solicitud en www.portaltransparencia.cl opción 'Hacer seguimiento a solicitudes'

4. Eventual subsanación

Si su solicitud de información no cumple con todos los requisitos señalados en el artículo 12 de la Ley de Transparencia, se le solicitará la subsanación o corrección de la misma, para lo cual tendrá un plazo máximo de cinco (5) días hábiles contados desde la notificación del requerimiento de subsanación. En caso que usted no responda a esta subsanación dentro del plazo señalado, se le tendrá por desistido de su petición.

Av. Marathon 1000, Ñuñoa

Anexo N° 3. Comprobante de respuesta de solicitud de acceso a la información pública por parte del Instituto de Salud Pública de Chile.



COMPROBANTE DE RESPUESTA SOLICITUD DE ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA

Santiago, 7 de abril de 2016.-

Respuesta Folio AO005T0000489

Estimado Sr (a) Claudio Siegel Tike

Junto con saludar, informo a Usted que se ha recibido en este Instituto la solicitud folio AO005T0000489 amparada en la ley de Transparencia y Acceso a la Información, y por indicación del Subdepartamento de Comercio Exterior, Estupefacientes y Psicotrópicos de la Agencia Nacional de Medicamentos, se informa que de acuerdo a lo detallado en su consulta, se adjunta documento Excel, en el cual se detalla el número de importaciones realizadas durante los años 2013 al 2015, para los antibióticos solicitados. En dicho documento se detalla la referencia de la solicitud, cantidad de producto importado y el nombre del principio activo. No se poseen más antecedentes que los ya entregados.

Sin otro particular, saluda atentamente a usted.

Johans Brügmann F.
Encargado de Transparencia
OIRS-Instituto de Salud Pública

**INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE, www.ispch.cl Marathon 1000, Ñuñoa Santiago, -
Teléfonos (56-2) 2575-5224**

Anexo N° 4. Solicitud de información al Servicio Agrícola y Ganadero a través de la Ley de Transparencia.

SOLICITUD DE ACCESO A LA INFORMACIÓN

Su solicitud ha sido ingresada al Portal de Transparencia del Estado para el organismo Servicio Agrícola y Ganadero (SAG) con fecha 11/02/2016 con el N°: AR006T0000463. La confirmación de este ingreso ha sido enviada a su correo electrónico cd_siegel@hotmail.com

La fecha de entrega de la respuesta es el 10/03/2016 (el plazo para recibir una respuesta es de 20 días hábiles). Le informamos que durante este proceso el organismo Servicio Agrícola y Ganadero (SAG) podría solicitar una prórroga de máximo 10 días hábiles para dar respuesta a su solicitud.

En caso que su solicitud de información no sea respondida en el plazo de veinte (20) días hábiles, o sea ésta denegada o bien la respuesta sea incompleta o no corresponda a lo solicitado, en aquellos casos que la ley lo permite usted podrá interponer un reclamo por denegación de información ante el Consejo para la Transparencia www.consejotransparencia.cl dentro del plazo de 15 días hábiles, contado desde la notificación de la denegación de acceso a la información, o desde que haya expirado el plazo definido para dar respuesta.

Para las solicitudes presentadas a organismos autónomos como por ejemplo Poder Judicial, Contraloría General de la República y el Congreso Nacional el procedimiento de reclamos se describe [en el siguiente enlace](#).

Podrá conocer el estado de su solicitud en este portal ingresando el Código identificador de tu solicitud: AR006T0000463 y también ingresando con tus datos al portal de ciudadano.



DATOS INGRESADOS PARA SU SOLICITUD

Solicitud de información	
A quien dirige su solicitud	Servicio Agrícola y Ganadero (SAG)
Región	Región Metropolitana
Vía de recepción de solicitud	Correo electrónico
Correo electrónico	cd_siegel@hotmail.com
Solicitud	Se solicitan autorizaciones de uso y disposición de fenicoles, tetraciclinas, quinolonas y fluoroquinolonas en el periodo 2013-2015. Esto con intención de complementar un estudio sobre las cantidades de antimicrobianos que se utilizan tanto en medicina humana como veterinaria.
Observaciones	El estudio en cuestión analiza esta información dentro del periodo 2013-2015. El cual fue autorizado por la Escuela de Química y Farmacia de la Universidad Austral de Chile para procesos de titulación de estudiantes de la misma carrera. Los nombres de los principios activos y sus nombres comerciales o marcas se detallan en el documento adjunto
Archivos adjuntos	Solicitud SAG.docx
Formato deseado	PDF
Solicitante inicia sesión en Portal	SI
Forma de recepción de la solicitud	Vía electrónica

Datos del solicitante	
Persona	Natural
Nombre o Razón social	Claudio
Apellido Paterno	Siegel
Apellido Materno	Tike

Datos del apoderado	
Nombre	
Apellido Paterno	
Apellido Materno	

Dirección	
Calle	
Numero	
Departamento	
Región	XIV Región de Los Ríos
Comuna	VALDIVIA

Anexo N° 5. Acuse de recibo de solicitud de acceso a la información del Servicio Agrícola y Ganadero a través de la Ley de Transparencia.

ACUSE DE RECIBO DE SOLICITUD DE ACCESO A LA INFORMACIÓN	
LEY DE TRANSPARENCIA	
AR006T0000463	
Fecha: 11/02/2016 Hora: 12:10:48	
	
	
1. Contenido de la Solicitud	
Nombre y apellidos o razón social:	Claudio Siegel Tixe
Tipo de persona:	Natural
Dirección postal y/o correo electrónico:	cd_siegel@hotmail.com
	XIV Región de Los Ríos, VALDIVIA
Nombre de apoderado (si corresponde):	
Solicitud realizada:	Se solicitan autorizaciones de uso y disposición de fenicoles, tetraciclinas, quinolonas y fluoroquinolonas en el periodo 2013-2015. Esto con intención de complementar un estudio sobre las cantidades de antimicrobianos que se utilizan tanto en medicina humana como veterinaria.
Observaciones:	El estudio en cuestión analiza esta información dentro del periodo 2013-2015. El cual fue autorizado por la Escuela de Química y Farmacia de la Universidad Austral de Chile para procesos de titulación de estudiantes de la misma carrera. Los nombres de los principios activos y sus nombres comerciales o marcas se detallan en el documento adjunto.
Archivos adjuntos:	Solicitud SAG.docx
Medio de envío o retiro de la información:	Correo electrónico
Formato de entrega de la información:	PDF
Sesión iniciada en Portal:	SI
Vía de ingreso en el organismo:	Via electrónica

De acuerdo a su requerimiento, este organismo procederá a verificar lo siguiente:

- Si su presentación constituye una solicitud de información.
- Si nuestra institución es competente para dar respuesta a ésta.
- Si su solicitud cumple con los requisitos obligatorios establecidos en el artículo 12 de la Ley de Transparencia.

2. Fecha de entrega vence el: 10/03/2016

El plazo máximo para responder una solicitud de información es de veinte (20) días hábiles. De acuerdo a su presentación la fecha máxima de entrega de la respuesta es el día **10/03/2016**. Se informa además que excepcionalmente el plazo referido podrá ser prorrogado por otros 10 días hábiles, cuando existan circunstancias que hagan difícil reunir la información solicitada, conforme lo dispone el artículo 14 de la Ley de Transparencia.

Informamos además que la entrega de información eventualmente podrá estar condicionada al cobro de los costos directos de reproducción. Por su parte, y de acuerdo a lo establecido en el artículo 18 de la Ley de Transparencia, el no pago de tales costos suspende la entrega de la información requerida.

3. Seguimiento de la solicitud

Con este código de solicitud: **AR006T0000463**, podrá hacer seguimiento a su solicitud de acceso a través de los siguientes medios:

- a) Directamente llamando al teléfono del organismo: 223451111
- b) Consultando presencialmente, en oficinas del organismo "Servicio Agrícola y Ganadero (SAG)", ubicadas en Av. Presidente Bulnes 140, en el horario Lunes a viernes, 9.00 a 14.00 horas

Av. Presidente Bulnes 140

Servicio Agrícola y Ganadero (SAG)

- c) Digitando código de solicitud en www.portatransparencia.cl opción 'Hacer seguimiento a solicitudes'

4. Eventual subsanación

Si su solicitud de información no cumple con todos los requisitos señalados en el artículo 12 de la Ley de Transparencia, se le solicitará la subsanación o corrección de la misma, para lo cual tendrá un plazo máximo de cinco (5) días hábiles contados desde la notificación del requerimiento de subsanación. En caso que usted no responda a esta subsanación dentro del plazo señalado, se le tendrá por desistido de su petición.

Av. Presidente Bulnes 140

Anexo N° 6. Respuesta por parte del Servicio Agrícola y Ganadero. Resolución exenta N°:1487/2016.



RESOLUCIÓN EXENTA N°:1487/2016

**DENIEGA ENTREGA DE INFORMACIÓN
SOLICITADA POR DON CLAUDIO SIEGEL
TIKE.**

Santiago, 24/ 03/ 2016

VISTOS:

Lo dispuesto en el artículo 8° de la Constitución Política de la República; la Ley N° 18.575, Orgánica Constitucional de Bases Generales de la Administración del Estado, cuyo texto refundido, coordinado y sistematizado fue fijado por el D.F.L. N° 1/19.653, de 2000, del Ministerio Secretaría General de la Presidencia; la Ley N° 18.755, Orgánica del Servicio Agrícola y Ganadero; la Ley N° 20.285 de Transparencia de la Función Pública y de Acceso a la Información de la Administración del Estado; el Decreto N° 13, de 2009, del Ministerio Secretaría General de la Presidencia, que aprobó el Reglamento de la Ley N° 20.285, y la Instrucción General N° 3 del Consejo para la Transparencia.

CONSIDERANDO:

1. Que, con fecha 11 de febrero de 2016, don Claudio Siegel Tike presentó a este Servicio la solicitud de acceso a información folio AR006W000463, requiriendo lo siguiente:

"Se solicitan autorizaciones de uso y disposición de fenicoles, tetraciclinas, quinolonas y fluoroquinolonas en el periodo 2013-2015. Esto con intención de complementar un estudio sobre las cantidades de antimicrobianos que se utilizan tanto en medicina humana como veterinaria."

2. Que, de conformidad con lo dispuesto en el artículo 10, inciso primero de la Ley de Transparencia, *"Toda persona tiene derecho a solicitar y recibir información de cualquier órgano de la Administración del Estado, en la forma y condiciones que establece esta Ley."*
3. Que, por su parte, el artículo 5° del citado texto legal dispone que son públicos los actos y Resoluciones de los órganos de la Administración del Estado, sus fundamentos, los documentos que les sirvan de sustento o complemento directo y esencial, los procedimientos que se utilicen para su dictación, la información elaborada con presupuesto público y toda otra información que obre en poder de los órganos de la Administración, cualquiera sea su formato, soporte, fecha de creación, origen, clasificación o procesamiento, salvo que concurra alguna de las excepciones establecidas en la ley y las previstas en otras leyes de quórum calificado.

4. Que, en relación a lo requerido por el solicitante, cabe señalar que el Servicio no tiene sistematizada la información sobre autorizaciones de uso y disposición, por tanto, para dar una respuesta en los términos requeridos se tendría que acudir a las bodegas del Servicio para revisar manualmente cada una de las solicitudes de disposición y uso presentadas por los terceros interesados, lo que supondría revisar, aproximadamente, 1.500 disposiciones por año y, por tanto, en el período 2013-2015, alrededor de 4.500 documentos. Lo anterior, implicaría para el Servicio destinar a varios funcionarios a la atención de dicha solicitud de información, en desmedro del cumplimiento de otras funciones públicas que les han sido encomendadas, o bien, desatender otras solicitudes de acceso a información pública.
5. Que, en mérito de lo antes expuesto, este Servicio estima que, en la especie, concurre la causal de secreto o reserva prevista en el artículo 21 N° 1 literal c) de la Ley N° 20.285, en cuya virtud se podrá denegar total o parcialmente el acceso a la información, cuando su publicidad, comunicación o conocimiento afecte el debido cumplimiento de las funciones del órgano requerido, particularmente tratándose de requerimientos cuya atención requiera distraer indebidamente a los funcionarios del cumplimiento regular de sus labores habituales. Por su parte, el artículo 7 N° 1 literal c) del Reglamento de la Ley, dispone que se considera que un requerimiento distrae indebidamente a los funcionarios cuando su satisfacción requiera por parte de éstos, la utilización de un tiempo excesivo, considerando su jornada de trabajo, o un alejamiento de sus funciones habituales.

RESUELVO:

1. DENIÉGASE la entrega de la información requerida por don Claudio Siegel Tike, mediante su solicitud de acceso a la información pública folio AR006T0000463, de fecha 11 de febrero de 2016, en virtud de la causal de secreto o reserva prevista en el artículo 21 N° 1 literal c) de la Ley N° 20.285.
2. La presente resolución podrá ser impugnada ante el Consejo para la Transparencia, mediante la interposición de la reclamación a que se refiere el artículo 24 de la Ley N° 20.285, dentro del plazo de 15 días hábiles desde la notificación del presente acto administrativo.

ANÓTESE, COMUNÍQUESE Y NOTIFÍQUESE



**ANGEL SARTORI ARELLANO
DIRECTOR NACIONAL SERVICIO AGRÍCOLA Y
GANADERO**

Anexos

Nombre	Tipo	Archivo	Copias	Hojas
Solicitud AR006T0000463	Digital			

MPF/MMH

Distribución:

- Liliana Plaza de los Reyes Cid - Encargada Transparencia y Participación Ciudadana SIAC - Or.OC
- Cristian Ortega Pineda - Coordinador Transparencia SIAC - Or.OC

Servicio Agrícola y Ganadero - Av. Presidente Bulnes N° 140 - Teléfono: 23451101



El presente documento ha sido suscrito por medio de firma electrónica avanzada en los términos de la Ley 19.799 (Sobre Documentos Electrónicos, Firma Electrónica y Servicios de Certificación de dicha Firma), siendo válido de la misma manera y produciendo los mismos efectos que los expedidos por escrito y en soporte de papel, con firma convencional.

El documento original está disponible en la siguiente dirección url:<http://firmaelectronica.sag.gob.cl/SignServerEsign/visualizadorXML/6EBC513AFA5C82350187B7204F401FA550D833E>

Anexo N° 7. Reclamo por denegación de acceso a la información (LEY N° 20.285) ante el Consejo para la Transparencia.

CONSEJO PARA LA TRANSPARENCIA

RECLAMO POR DENEGACIÓN DE ACCESO A LA INFORMACIÓN (LEY N° 20.285)
Transparencia General: Acceso a la información pública. Debe ser de carácter no comercial y no sufragado.

1. DATOS DE IDENTIFICACIÓN DE LA PERSONA QUE SOLICITA AMPARO Y SU APODERADO

Chavala Daniel Siegel Tiche
 Nombre(s) y Apellidos*
Avenida Alemania 793 Departamento 302, Valdivia
 Dirección permanente para ser notificado*
Cd.Siegel@hotmail.com
 Correo electrónico (si quiere ser notificado por esta vía)

Nombre y apellidos del apoderado (si se actúa a través de un apoderado)

2. DATOS SOBRE LA SOLICITUD DE ACCESO A LA INFORMACIÓN Y SU RESPUESTA si la hubo

Servicio Ambiental y Ganadero (SAG)
 Institución a la cual se presentó la solicitud de acceso a la información*
 Dirección y/o contacto de la institución a la cual se presentó la solicitud de acceso a la información
24/03/2016
 Fecha en la que se le notificó o tuvo conocimiento de la respuesta de la institución, cuando correspondiera
 (dd/mm/aaaa)

3. INFRACCIÓN COMETIDA Y HECHOS QUE LA CONFIGURAN. Marque con una cruz el espacio correspondiente (*)

3.1 Actitud de la institución

☒ a) Respuesta negativa a la solicitud de información (en este caso debe referirse el campo N° 3.2)
☐ b) No recibió respuesta a su solicitud
☐ c) La información entregada no corresponde a la solicitada
☐ d) Otras (especifique en el espacio)

3.2. Indique la razón señalada por la institución para no entregar la información (solo en caso de haber marcado la letra a) del número anterior)

☐ a) Por afectar la seguridad nacional
☒ b) Por afectar el debido cumplimiento de las funciones institucionales
☐ c) Por afectar el interés nacional
☐ d) No se encuentra la información
☐ e) La información no existe
☐ f) La información solicitada está en posesión de otro órgano o servicio
☐ g) Por oposición de un tercero (en este caso debe referirse el campo N° 4 si conoce su identidad)
☐ h) No se dan razones
☐ i) Otras (especifique en el espacio)


AS
[Signature]

13. ABREVIACIONES

APC Antimicrobianos Promotores del Crecimiento.

ATP Adenosín trifosfato.

CIA Critically Important Antimicrobials.

CRE Carbapenem-resistant enterobacteriaceae.

DNA Deoxyribonucleic acid.

FAO Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura.

FQ Fluoroquinolonas.

ISA Infectious salmon anemia.

ISP Instituto de Salud Pública.

MDR Multiple Drug Resistance.

MRSA Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

OIE Organización Mundial de Sanidad Animal.

OMS Organización Mundial de la Salud.

Q Quinolonas.

RNA Ribonucleic acid.

SAG Servicio Agrícola y Ganadero.

SICEX Sistema Integrado de Comercio Exterior.

SIDA Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

UCIREN Unidad de Certificación, Internación y Renovación.

VIH Virus de la Inmunodeficiencia Humana.