



Universidad Austral de Chile

Facultad de Ciencias
Escuela de Química y Farmacia

PROFESOR PATROCINANTE: Dr. Humberto Dölz.

INSTITUTO : Farmacia

FACULTAD : Ciencias

**“ESTUDIO CUALITATIVO Y CUANTITATIVO DE LOS FENICOLES Y
TETRACICLINAS 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.

CLAUDIO DANIEL SIEGEL TIKE

VALDIVIA-CHILE

2016

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer en primer lugar a los profesores Dr. Humberto Dölz y Ana Millanao, por su confianza y apoyo en la realización de este trabajo.

A la profesora Claudia Oróstegui, por su apoyo, sus enseñanzas y haber aceptado formar parte del comité evaluador de este trabajo.

Agradezco también a mi compañera y amiga Carolina Barrientos, que fue un apoyo constante en el desarrollo de este trabajo.

A mis padres por todo su apoyo durante los años que ha durado la carrera de Química y Farmacia. A mi pareja Elba por su compañía y apoyo durante todos los obstáculos encontrados en mi camino por la Universidad.

A los profesores del Instituto de Farmacia de la Universidad Austral de Chile, por todas sus enseñanzas y consejos entregados tanto en clases como en conversaciones, que me han guiado a amar esta hermosa carrera y profesión.

Me gustaría agradecer nuevamente a Dr. Humberto Dölz, por los consejos que me ha dado los últimos años, que además de ayudarme en el ámbito académico me han hecho apreciar y notar muchos de los sacrificios y acciones que toman las personas en mi vida.

Finalmente me gustaría agradecer a todos mis compañeros y amigos que han hecho del paso por la universidad una experiencia inolvidable, emocionante y placentera.

ÍNDICE.

1. RESUMEN.	1
2. ABSTRACT.	3
3. INTRODUCCIÓN.	4
3.1 Generalidades de las Tetraciclinas.	15
3.1.1 Origen y características fisicoquímicas.	15
3.1.2 Relación estructura actividad.	16
3.1.3 Clasificación.	16
3.1.4 Actividad antiinfecciosa.	17
3.1.5 Mecanismo de acción.	17
3.1.6 Mecanismo de adquisición de la resistencia.	18
3.1.7 Expresión bioquímica de la resistencia.	18
3.2 Oxitetraciclina.	19
3.2.1 Relación estructura actividad.	19
3.2.2 Espectro antibacteriano.	20
3.2.3 Características farmacocinéticas.	20
3.2.4 Información de dosificación veterinaria.	23
3.3 Características generales de los fenicoles.	23
3.3.1 Mecanismo de acción.	23
3.3.2 Mecanismo de resistencia.	24
3.3.3 Expresión bioquímica de la resistencia.	24
3.3.4 Actividad antiinfecciosa.	25
3.4 Florfenicol.	25
3.4.1 Relación estructura actividad.	26
3.4.2 Espectro antibacteriano.	26
3.4.3 Mecanismo de acción.	26
3.4.4 Mecanismo de resistencia.	27
3.4.5 Mecanismo de adquisición de resistencia.	27
3.4.6 Características farmacocinéticas.	28

3.4.7 Información de dosificación veterinaria.	29
3.5 Antecedentes que fundamentan la hipótesis.	29
4. OBJETIVOS	32
4.1 Objetivo general.....	32
4.2 Objetivos específicos.....	32
5. MATERIAL Y MÉTODO	33
5.1 Fuentes de información	33
5.1.1 Obtención de los nombres de los principios activos y nombres comerciales.....	33
5.1.2 Autorizaciones de uso y disposición emitidas por el ISP y SAG.	33
5.1.3 Importaciones.	34
5.2 Procesamiento de Datos.	35
5.3 Presentación de resultados.....	36
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	37
6.1 Datos obtenidos en el Servicio Agrícola y Ganadero y en el Instituto de Salud Pública... 38	
6.1.1 Tetraciclinas y fenicoles autorizados para uso y disposición en medicina veterinaria por el Servicio Agrícola y Ganadero (SAG), durante el período 2013-2015.	38
6.1.2 Tetraciclinas y fenicoles autorizados para uso y disposición en medicina humana, por el Instituto de Salud Pública (ISP), en el período 2013-2015.....	40
6.2 Importaciones obtenidas de la base de datos Datasur.....	41
6.2.1 Tetraciclinas y fenicoles importados al país para uso en medicina humana, según base de datos Datasur, durante el período 2013-2015.....	41
6.2.2 Tetraciclinas y fenicoles importados al país para uso en medicina veterinaria, según base de datos Datasur, durante el período 2013-2015.....	42
6.2.3 Datos totales de tetraciclinas y fenicoles importados al país, según base de datos Datasur, durante el período 2013-2015.	44
6.3 Comparación de los datos obtenidos de las tetraciclinas y fenicoles importados para medicina humana, según base de datos Datasur, con los datos de tetraciclinas y fenicoles autorizados para uso y disposición por el Instituto de Salud Pública de Chile durante el período 2013-2015.	45
6.4 Comparación de las toneladas de tetraciclinas y de los fenicoles importados para medicina humana y para medicina veterinaria, según la base de datos Datasur, durante el período 2013-2015	46
6.5 Limitaciones del Presente Estudio	48
6.6 Riesgo del uso de antimicrobianos y recomendaciones para disminuir sus consecuencias para la salud pública y el medio ambiente.	49
7. CONCLUSIONES	53

8.	BIBLIOGRAFÍA	54
9.	TABLAS.....	62
10.	GRÁFICOS	65
11.	FIGURAS.....	74
12.	ANEXOS.	79

1. RESUMEN.

El uso, mal uso y abuso de los antibacterianos, selecciona microorganismos resistentes expuestos a ellos, y estos a su vez pueden transferir tal condición a otros microorganismos, ocasionando un problema ecológico y de salud pública. La información derivada de los estudios de utilización de antimicrobianos es fundamental para comprender la magnitud del problema en un área, región o país.

El principal objetivo de este estudio fue caracterizar el arsenal farmacológico de tetraciclinas y fenicoles importados al país desde 2013 a 2015 y de esta forma medir el grado de impacto del uso de estos volúmenes de antibióticos. Para ello, se solicitaron las autorizaciones de uso y disposición para medicina humana y veterinaria al ISP y SAG, respectivamente. Posteriormente, se revisaron los datos de importaciones en la base de datos Datasur. En el período en estudio, se importaron un total de 656,3 toneladas de tetraciclinas al país, de las cuales 8,8 toneladas fueron importadas para ser usadas en medicina humana, mientras que 647,6 fueron importadas para ser utilizadas en medicina veterinaria. A su vez, se importó un total 1322,1 toneladas de fenicoles al país, de las cuales sólo 2,8 toneladas se destinaron para uso en medicina humana y 1319,2 fueron destinadas para su uso en medicina veterinaria, correspondiendo únicamente a florfenicol. Se autorizó el 100% de las toneladas de tetraciclinas importadas para medicina humana, mientras que se autorizó el 79% de los fenicoles (cloranfenicol) importados para medicina humana. Esta relación no se pudo hacer para lo utilizado en medicina veterinaria puesto que el SAG rechazó la solicitud de entrega de información. El reclamo por negación de acceso a la información de una entidad estatal se encuentra en trámite por lo que no podrá ser considerada en este estudio.

De las tetraciclinas para uso veterinario, oxitetraciclina fue la mayormente importada, alcanzando 616,7 toneladas. La importación de florfenicol en el período 2013-2015, supera de manera preocupante la importación observada del mismo antibiótico en otros estudios. Y al no poder observar las cantidades autorizadas por el SAG, la preocupación tanto por el medio ambiente y la salud pública no hace más que aumentar.

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

2. ABSTRACT.

The use, bad use and abuse of antimicrobial agents in other areas out of human medicine, results in the selection of resistant bacteria. These bacteria could spread the resistance genes causing an ecologic and public health problem.

The aim of this study is to characterize the pharmacologic arsenal of tetracyclines and phenicols imported to Chile since 2013 to 2015. The authorizations of use and disposition in human and veterinary medicine, were submitted by ISP and SAG, respectively. The amounts of antimicrobial imported were obtained from Datasur. In this period, 656,3 tons of tetracyclines were imported to the country, only 8,8 tons for human medicine and 647,6 were imported for veterinary medicine. Also 1322,1 tons of phenicoles were imported, only 2,8 tons to be used for human medicine, and 1319,2 tons for veterinary medicine. 100% and 79% of the imported tetracyclines and phenicols (chloramphenicol), respectively, to be used in human medicine were authorized by the ISP. This relation could not be done in veterinary medicine because SAG refused to submit the information necessary for the study. The claim for this information is in progress so it will not be contemplated in this study.

Oxitetracycline were the most imported tetracycline for veterinary medicine, reaching 616,7 tons. The large amount of florfenicol imported during 2013-2015, is much larger than the observed in previous studies. Since we couldn't compare this results with the authorized amounts by the SAG, the concern for the environment and the public health does nothing but grow.

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

3. INTRODUCCIÓN.

Desde el inicio de la humanidad, ésta se ha enfrentado a miles de situaciones y peligros que amenazan la vida de los seres humanos. Uno de estos grandes peligros eran las enfermedades infecciosas para las cuales no existía tratamiento hasta el descubrimiento de los antibacterianos en la tercera década del siglo pasado, significando un avance increíble para la medicina (Ledermann, 2006). Durante el transcurso del siglo veinte, el uso de los antimicrobianos salvó millones de vidas, reduciendo drásticamente la morbilidad y mortalidad de enfermedades que en un inicio se pensaban incurables. Sin embargo junto con el uso de estas sustancias antimicrobianas también se observó tempranamente la aparición de cepas resistentes a estos compuestos, lo que no sólo se remitió a los primeros antimicrobianos, si no que a todos los que se iban introduciendo al mercado farmacéutico (Acar & Moulin, 2012). En un comienzo la resistencia de las bacterias a los antimicrobianos no fue un problema serio en clínica debido al descubrimiento de nuevos antibióticos con distintos mecanismos de acción o la modificación de las moléculas ya conocidas que amplían el espectro de ellas (Becerra *et al*, 2009).

La resistencia bacteriana es un fenómeno natural que surge a partir de la capacidad evolutiva y adaptativa de los microorganismos frente a condiciones desfavorables, adquiriendo la capacidad para eludir la acción destructiva de los antibióticos (Padgett *et al* 2011). Por lo tanto, la introducción y el uso de los antimicrobianos a la medicina alteraron de gran manera el equilibrio de las bacterias con el medio ambiente, eliminando las sensibles a estas sustancias favoreciendo de esta manera la proliferación de las bacterias resistentes a los antimicrobianos (Goodman & Gilman, 2006; WHO 2014).

La quimioterapia antimicrobiana es definida como un procedimiento terapéutico que consiste en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias mediante fármacos denominados antibióticos, que son producidos por hongos, actinomicetos y por lo tanto de origen natural, y mediante agentes quimioterápicos que son sustancias químicas producidas en el laboratorio de síntesis orgánica (Dölz, 1999). En estricto rigor, los términos antibiótico, antimicrobiano y

quimioterápico son diferentes desde el punto de vista académico. Sin embargo, en la literatura y en la lectura del presente texto los términos antibiótico, antimicrobiano, antibacteriano y quimioterápico, serán utilizados como sinónimos.

Para que un antimicrobiano cumpla su función y se considere efectivo, debe llegar a su blanco molecular, unirse al mismo e interferir con una función biológica indispensable del organismo en cuestión. Por lo tanto, si alguno de estos pasos se ve interrumpido se puede decir que la bacteria ha llegado a ser resistente a la sustancia mencionada (Becerra *et al*, 2009; Cabrera *et al*, 2007; Tafur & Villegas, 2008).

Existen bacterias que no son afectadas por algunos antibióticos, ya sea porque carecen del sitio de acción o porque son inaccesibles a ellos, lo cual dependerá de cada especie bacteriana, y está determinada genéticamente e integrada entre sus características morfológicas y/o funcionales. Este fenómeno es conocido como resistencia natural al antibiótico (Fernández *et al*, 2000).

Ciertas especies de bacterias son susceptibles a distintas familias de antimicrobianos, pero se pueden encontrar cepas de éstas que no lo son y que proliferan en concentraciones inhibitorias del antimicrobiano (WHO, 2001). Desde el punto de vista clínico, se considera que un microorganismo se ha hecho resistente a un antibiótico, cuando el microorganismo ya no responde al fármaco para el cual era sensible originalmente, esto significa que el tratamiento estándar ya no es efectivo, las infecciones se vuelven más difíciles o imposibles de controlar, el riesgo de infección a otras personas aumenta, las hospitalizaciones aumentan y la duración de las hospitalizaciones son prolongadas, con lo que a la vez aumenta el costo económico y social. Además el riesgo de muerte aumenta, en algunos casos al doble, esto en relación a pacientes que sufren infecciones causadas por bacterias no resistentes. El problema es tan serio que amenaza los logros de la medicina moderna, dando paso a una era post-antibióticos en la que infecciones comunes y lesiones menores pueden matar (WHO, 2014).

La resistencia a los antimicrobianos implica, necesariamente un cambio genético en la bacteria. Aquel gen que es capaz de conferir resistencia a los antibióticos es denominado gen de resistencia (Mosquito *et al*, 2011).

Los mecanismos por los cuales se transfieren genes de resistencia son dos: vertical y horizontal. Se entiende por transferencia vertical a aquella que es transmitida exclusivamente de la célula madre a su descendencia. La transferencia horizontal de genes se refiere a cualquier proceso mediante el cual se transfiere material genético de un organismo donador a un receptor no descendiente, donde en bacterias ocurre incluso entre especies distantes. Esta transferencia de material genético es especialmente importante en el entorno sanitario, ya que es la principal responsable de la diseminación de la resistencia (Cabrera, 2007 *et al*; Tafur & Villegas, 2008; Mosquito *et al*, 2011). Dentro de los distintos fenómenos de transferencia vertical de la resistencia el más común es la mutación, que ocurre de manera aleatoria con una frecuencia de una mutación por cada 10^7 a 10^{10} células (Goodman & Gilman, 2006). Además las mutaciones se pueden clasificar en puntiformes y cromosómicas las cuales se distinguen ya que las mutaciones puntiformes sólo ocurren en un gen del cromosoma, a diferencia de las mutaciones cromosómicas que ocurren en varios genes del cromosoma. Como ejemplo de mutación, podemos mencionar la resistencia a las quinolonas por modificación de la DNA girasa en enterobacterias, o mutaciones en los genes que codifican porinas en bacterias gram negativo, que trae como consecuencia el bloqueo del ingreso del antibiótico al interior del microorganismo (Pérez-Cano & Robles-Contreras, 2013).

Como se ha mencionado anteriormente la transferencia horizontal de resistencia, involucra a una célula donadora, la cual transfiere estas propiedades mediante tres procesos diferentes: transducción, transformación o conjugación (Figura N° 1). La transducción consiste en la transferencia de genes del hospedador de una célula a otra por un bacteriófago, un virus que se multiplica dentro de las bacterias y al ensamblarse en la célula infectada arrastra parte del material genético de la bacteria en su genoma. De esta forma, al infectar otra bacteria, éste material puede integrarse al genoma, produciéndose la transferencia. La transformación consiste en la captación e incorporación del DNA liberado en el ambiente por otras células bacterianas, por medio de recombinación homóloga (Goodman & Gilman, 2006). Por último, la conjugación consiste en la transferencia de genes de una célula a otra por un mecanismo que incluye contacto célula a célula y un plasmidio. Los plasmidios son moléculas circulares de ADN bicatenario que se replican independiente del cromosoma bacteriano y contienen genes que codifican para resistencia a antibióticos. Así estos genes de resistencia se transmiten vía plasmidios, transposones

y/o integrones. Los transposones son un tipo de elemento transponible que porta genes que codifican para su propia transposición y otros genes que a menudo son genes de resistencia a fármacos. Pueden moverse de plásmido a plásmido, plásmido a cromosoma o de cromosoma a cromosoma (Goodman & Gilman, 2006; Martínez, 2007). Los integrones al igual que los transposones son elementos móviles, sin embargo no codifican para genes relacionados a su propia movilidad, por lo que su movimiento depende de la actividad de una integrasa (Goodman & Gilman, 2006; Martínez, 2007).

La expresión de la resistencia para cada uno de los mecanismos de transferencia mencionados anteriormente, puede manifestarse por diferentes procesos bioquímicos y mecanismos de acción:

- Inactivación del antibiótico por enzimas producidas por la bacteria resistente.
- Modificación del sitio blanco donde se unirá la molécula del antibiótico.
- Cambios en la permeabilidad de la membrana celular, dificultando de esta manera el ingreso del antibiótico a la célula bacteriana.
- Expresión de bombas de eflujo, las cuales expulsan de manera activa el antibiótico hacia fuera de la célula bacteriana, impidiendo que alcance el sitio de acción o las concentraciones necesarias.
- Desarrollo de una vía metabólica alternativa que elude el paso metabólico inhibido por el antibiótico.
- Síntesis y aumento de la concentración de un metabolito producido por la bacteria, el cual antagoniza al antibiótico inhibidor.
- Producción aumentada de una enzima, la cual es el blanco de la acción inhibidora del antibiótico (Goodman & Gilman, 2006; Cabrera, 2007 *et al*; Tafur & Villegas, 2008; Mosquito *et al*, 2011).

La existencia de microorganismos resistentes a los fármacos antibacterianos y la capacidad de estos para transferir esta condición a otros microorganismos, trae como consecuencia un grave problema tanto ecológico como de salud pública. A diferencia del resto de los medicamentos que sólo afectan al individuo que los recibe, le otorga a este grupo de medicamentos una importancia merecedora de la atención de las autoridades quienes deben crear,

desarrollar y fomentar políticas de uso y control de los antimicrobianos para reducir la expresión y la diseminación de la resistencia y con ello disminuir las dificultades que existen en la actualidad en los tratamientos de las enfermedades infecciosas (Davies, 1994; WHO, 2014; White House, 2015).

El uso de los antibióticos fuera de la medicina humana, tanto en medicina veterinaria, como en el sector productivo, tiene repercusiones en la salud de las personas y contribuye significativamente al desarrollo y diseminación de la resistencia bacteriana. Pero el rápido avance de la resistencia bacteriana no sólo es a causa de la gran capacidad adaptativa que poseen las bacterias, sino también de la capacidad de transferencia genética de una población bacteriana a otra y de un ecosistema a otro, por lo que, como se ha mencionado anteriormente, genes que codifican resistencia en bacterias patógenas para los humanos han sido encontrados en microorganismos patógenos de animales y viceversa (Cabello *et al*, 2013). Por otro lado, el aumento masivo del comercio y los viajes tanto nacionales como internacionales, han permitido que agentes infecciosos resistentes se propaguen rápidamente, transformando la diseminación de la resistencia a los antimicrobianos en un problema global (WHO, 2008).

La combinación de uso, mal uso y abuso de los antimicrobianos ha favorecido el surgimiento de diferentes cepas de bacterias patógenas multirresistentes (WHO, 2001). Dentro de estas situaciones se encuentran las prescripciones empíricas, tratamientos incompletos, subdosificación, abuso de agentes antimicrobianos de amplio espectro, uso de estos como profilaxis, uso de agentes antimicrobianos como promotores de crecimiento, etc., lo que disminuye de manera considerable el ya limitado arsenal antimicrobiano (WHO, 2001; Acar *et al* 2012). Dado que la resistencia a los antibióticos es un problema y una preocupación a nivel mundial, varias organizaciones, tales como la Organización Mundial de la Salud (OMS) han trabajado desarrollando políticas de control en el uso de antibióticos para reducir y contener de esta manera la resistencia a los agentes antimicrobianos (WHO, 2000; WHO, 2001; WHO, 2008; Silley *et al* 2012; WHO, 2014; White House, 2015).

Las acciones recomendadas por la OMS pueden dividirse en iniciativas en el plano internacional y nacional. A continuación se describen algunas de ellas.

En el plano internacional (WHO, 2008):

- Promover la aplicación por parte de los países de los “principios mundiales OMS para la contención de la resistencia a los antimicrobianos en los animales destinados al consumo” (WHO, 2000). Mediante el desarrollo de la capacidad de vigilar el uso de antimicrobianos y la resistencia a estos.
- Promover la aplicación por los países de las normas internacionales de la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) relativas a la prevención de la resistencia a los antimicrobianos.
- Promover la vigilancia integrada de la resistencia a los antimicrobianos y ayudar a los estados miembros a aplicarla. Ello incluye recopilar y analizar datos sobre el empleo de antimicrobianos y datos sobre resistencia a antimicrobianos obtenidos de aislamientos animales, aislamientos de alimentos al por menor y aislamientos de origen humano.
- Promover la creación de redes de vigilancia para el intercambio de información sobre aparición de resistencias a los antimicrobianos.
- Fomentar y financiar actividades educativas de investigación.
- Fomentar los incentivos para el desarrollo de nuevos antimicrobianos.

En el plano nacional (WHO, 2008):

- Hacer de la contención de la resistencia a los antimicrobianos una prioridad nacional.
- Crear un grupo de trabajo nacional para la contención de la resistencia a los antimicrobianos debida al uso humano y no humano de estos.
- Tener en cuenta la posible aparición microorganismos resistentes a los antimicrobianos durante la evaluación de seguridad previa a la autorización de comercialización de los medicamentos antimicrobianos veterinarios, incluida la posibilidad que aparezca resistencia cruzada a medicamentos utilizados en seres humanos.
- Llevar a cabo un programa farmacovigilancia posterior a la autorización de comercialización con objeto de detectar la aparición de cepas resistentes a los antimicrobianos a tiempo para aplicar las medidas correctoras apropiadas.

- Controlar la distribución y venta de los antimicrobianos para prevenir la fabricación, importación y venta ilegales de medicamentos antimicrobianos veterinarios.
- Establecer la obligatoriedad de la prescripción para el uso de antimicrobianos en el control de enfermedades de los animales.
- Vigilar el empleo de antimicrobianos en animales en cuanto a cantidad de principio activo y pautas de uso.
- Vigilar la resistencia a antimicrobianos en animales, seres humanos y alimentos.
- Elaborar directrices, destinadas a los veterinarios y otras personas responsables, acerca de la prescripción y el uso correcto de los antimicrobianos.
- Fomentar prácticas de higiene y de gestión agrícola adecuadas para garantizar la salud de los animales.

A pesar de las recomendaciones de la OMS, se sigue observando una falta de compromiso a la solución de este problema y más aún una baja cantidad de datos, tales como cantidades antibióticos utilizados en el sector productivo y datos sobre resistencia a antimicrobianos en estas localidades, lo que no permite un buen diagnóstico basado en evidencias. Por su parte el bajo acceso a medicamentos de calidad a un precio accesible usualmente causa que los pacientes se vean imposibilitados de terminar sus tratamientos, o adquieran medicamentos de menor calidad, lo que también crea condiciones favorables para la selección de microorganismos resistentes. Además, el escaso control y prevención de enfermedades infecciosas promueve la diseminación de agentes infecciosos resistentes a los tratamientos, lo que con el tiempo sólo agravará la situación en que nos encontramos (Cabello, 2006; WHO, 2008; Millanao *et al*, 2011; Cabello *et al*, 2013).

Hoy en día existe gran variedad de estudios que comprueban la relación entre el uso indiscriminado de antimicrobianos en los sectores productivos, tanto ganaderos como acuícolas, y la aparición de cepas resistentes de bacterias endémicas de los sectores de producción, que en ningún momento debieron haber sido expuestas a estas altas concentraciones de antimicrobianos (Cabello, 2006; Fortt *et al*, 2007; Gutiérrez *et al*, 2010; Millanao *et al*, 2011; Buschmann *et al*, 2012; Miranda *et al*, 2012; Cabello *et al*, 2013). Esto también converge a un problema de salud pública pues estos genes de resistencia pueden diseminarse a bacterias patógenas para humanos y

de esta forma dificultar el tratamiento de las enfermedades infecciosas (Millanao *et al*, 2011; Cabello *et al*, 2013).

Además de la producción ganadera y avícola, encontramos la producción acuícola, la cual es una industria particularmente importante en Chile, al ser el segundo productor más grande de salmón en el mundo, después de Noruega, siendo su producción aproximada de 800.000 toneladas el año 2015 (Cabello *et al*, 2013; SALMONCHILE, 2016). Esta impresionante producción de proteína animal ha sido acompañada de la utilización de grandes cantidades de fármacos para prevenir y tratar enfermedades infecciosas que pudiesen afectar la producción. En consecuencia este uso intensivo de antimicrobianos ha afectado el ambiente acuático de ríos, lagos y océanos. Observándose un aumento en la resistencia de las bacterias del criadero, y del ambiente cercano a éste, que mediante las corrientes igual se ven afectadas (Buschmann *et al*, 2012).

El año 2006 se realizó una reunión entre la OMS, Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la OIE, la cual culminó con un documento sobre el uso de antimicrobianos en acuicultura y sus repercusiones en la resistencia antimicrobiana. En este documento se evaluaron modelos de uso, el impacto de este uso en la salud pública y se diseñaron técnicas para disminuir el riesgo (WHO, 2006).

Los datos sobre las cantidades de antimicrobianos utilizados en acuicultura no están disponibles en la mayoría de los países. En el año 2006 se estimaba que algunos países europeos, tales como Noruega y Suecia, utilizaban aproximadamente 2g de antimicrobianos por tonelada de producción (g/ton), el Reino Unido utilizó entre 10-20 g/ton. Dinamarca, Francia y Grecia utilizaban entre 40-100 g/ton. Mientras que los datos estimados para Canadá y Chile eran 157 y 200 g/ton respectivamente. Estos datos han ido variando por distintas razones hasta el día de hoy, para el año 2014 Chile utilizó aproximadamente 690 g de antimicrobianos por tonelada de producción, lo que demuestra un aumento considerable desde lo analizado por la OMS en otros países el año 2006 (WHO, 2006; AQUA, 2016a).

El uso excesivo de antimicrobianos y otros productos en la acuicultura, puede dar como resultado la presencia de residuos en productos comercializados derivados de los cultivos intensivos y que, en Chile ha causado diversos problemas a la industria del salmón. Este

problema puede significar también que cantidades indetectables de antimicrobianos pueden producir una alteración en la flora normal de los consumidores de pescado, lo cual puede aumentar la susceptibilidad a infecciones bacterianas y también contribuye a seleccionar cepas bacterianas resistentes a antibióticos. Además, el consumo a muy bajas dosis de antibióticos a través de la cadena alimentaria, puede generar problemas de alergia y toxicidad, lo cual dificulta el diagnóstico debido a la falta de información previa en la ingestión del antibiótico. Esta situación puede afectar tanto a los trabajadores no protegidos que se encuentren trabajando en los centros de cultivos como a la gente que consuma estos alimentos mal depurados (WHO, 2006; Lozano & Arias, 2008; Heuer *et al*, 2009).

Como se ha mencionado anteriormente, la administración de los antimicrobianos a los cultivos de peces ocurre normalmente a través del alimento medicado y ocasionalmente baños y vacunas. De esta manera el alimento no consumido y las deposiciones de los peces alcanzan el sedimento en el fondo de los centros de cultivo y mediante corrientes marinas se distribuyen por otras zonas alterando tanto el ecosistema de las bacterias encontradas libres en el ambiente como a las bacterias entéricas de otras especies marinas. Existe un gran número de estudios que indican que la flora bacteriana en el ambiente alrededor de sitios de cultivo contiene un número elevado de bacterias resistentes a antibióticos, teniendo éstas determinantes de resistencia nuevos y no caracterizados (Oróstegui, 1999; Cabello, 2006; Sapkota *et al*, 2008; Buschmann *et al*, 2012).

A lo largo de las últimas décadas se ha descrito mediante numerosos estudios cómo afecta la administración de Antimicrobianos Promotores del Crecimiento (APC) a los animales. Las bacterias entéricas de estos, están expuestas a una gran presión selectiva, debido a que muchos antimicrobianos son administrados por los alimentos o en el agua durante el proceso productivo. Siendo estos excretados por las heces u orina del animal, ejerciendo a su vez presión selectiva sobre la flora bacteriana endémica del ambiente donde se realicen estas producciones (WHO, 2008). Por lo mismo, en el año 2006 la Unión Europea prohibió el uso total de APC en la producción animal. Esta decisión tuvo consecuencias. Por ejemplo, se observó un aumento en las infecciones entéricas de los animales y con ello un ligero aumento en la mortalidad, también se observó una variación en el peso, entre otras. Con esta decisión los productores se han visto obligados a explorar otras alternativas en los cuidados de estos animales, como lo son el uso de vacunas, inmunoestimuladores, adición de prebióticos y probióticos, entre otras (Briz, 2006)

Otro de los riesgos para la Salud Pública, relacionados al uso de antimicrobianos en la acuicultura, incluye la selección y diseminación de bacterias y genes que confieren resistencia a antimicrobianos. El gran problema con el uso de antimicrobianos en la producción acuícola es la posibilidad de desarrollar un reservorio transferible de genes de resistencia en las bacterias del ambiente acuático, donde estos genes pueden ser diseminados por transferencia horizontal a otras bacterias y existiendo la posibilidad de alcanzar a patógenos humanos. Sin embargo, aún no es posible realizar una evaluación cuantitativa del riesgo debido a la falta de datos y políticas de vigilancia, además de las diversas y complejas formas de transmisión de la información genética bacteriana (WHO, 2006; Hatosi & Martiny, 2015; Cabello *et al*, 2016).

En el año 2012 se realizó un estudio en el archipiélago de Calbuco, Chile. En donde se analizó el sedimento marino en busca de bacterias resistentes a antibióticos en un período de 12 meses. Las muestras se tomaron en un sitio a 20 metros aproximadamente del cultivo de salmónidos y en un sitio control a 8 kilómetros de distancia sin actividad acuicultora observable. Si bien no se encontraron trazas de los antimicrobianos más utilizados en Chile (oxitetraciclina, ácido oxolínico y florfenicol), se encontraron residuos de flumequina en el sedimento de ambos sitios. Se pudo observar un aumento significativo de bacterias resistentes a oxitetraciclina, ácido oxolínico y florfenicol, en comparación al sitio de control. Sin embargo, había números similares de genes de resistencia codificados en plásmidos en ambos sitios. Esto demuestra que el uso indiscriminado de antimicrobianos en los cultivos aumenta en manera considerable la expresión de resistencia a los antibióticos utilizados, y no sólo en el sitio de cultivo, sino que también en sus alrededores (Buschmann *et al*, 2012).

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

La diseminación de genes de resistencia desde ambientes acuáticos a humanos puede ocurrir por el consumo de productos alimenticios de la acuicultura o a través del consumo de agua, el contacto directo con el agua u organismos acuáticos, o a través de la manipulación de productos alimenticios de acuicultura (WHO, 2006). Un ejemplo de lo anterior es el *Vibrio* spp, el cual es parte de la flora marina normal y puede causar infecciones en personas con heridas abiertas expuestas al agua de mar o la vida marina, e incluso al consumir alimentos provenientes del mar como pescados y mariscos mal cocidos (Massoc, 2008; Cabello *et al*, 2016).

En un estudio de Buschmann y cols., se encontraron niveles variables en la fracción resistente de bacterias. Se encontraron genes de resistencia para quinolonas (*qnrA*, *qnrB*, *qnrS*, *oqxA*, entre otros) y tetraciclinas (*tetA*, *tetB*, *tetK*, *tetM*). A lo que encontraron determinantes de multiresistencia a antimicrobianos. Las combinaciones más comunes fueron resistencia a quinolonas mediada por plásmidos (PMQR) junto a resistencia a tetraciclinas. Seguida por PMQR junto a resistencia a florfenicol y en una menor cantidad PMQR junto a resistencia a tetraciclinas y florfenicol. Entre las bacterias encontradas en el sitio de cultivo estaban *Arthrobacter* sp., *Sporosarcina* sp. y *Vibrio* sp. Mientras que en el sitio de control se encontraron cepas de *Pseudoalteromonas* sp y *Vibrio* sp (Buschmann *et al*, 2012).

Esta información no es preocupante solamente porque estos sitios de cultivo se convierten en reservorios de bacterias y de genes de resistencia. Si no porque esta resistencia no se transmite de forma vertical solamente, es cosa de tiempo antes que estos determinantes de resistencia se diseminen mediante transferencia genética horizontal, tomando en cuenta que existe evidencia de plásmidos que contienen genes que codifican para resistencia a tetraciclinas, los cuales se han diseminado entre diferentes especies de *Aeromonas* y *E.coli* y entre los ambientes acuáticos y humanos, en diferentes ubicaciones geográficas (Chopra & Roberts, 2001; Jara 2007).

La industria salmonera en Chile tuvo un aumento explosivo en la década del '90, donde se contrastan las 80.000 toneladas de producción, contra las 688.000 toneladas cosechadas en el año 2004, tiempo donde Chile se consolida como uno de los actores más importantes en la acuicultura mundial llegando a las 800.000 toneladas aproximadamente de producción al año 2015 (Cantabria, 2005; SALMONCHILE, 2016).

Este aumento en la producción chilena, ha tenido consecuencias. Debido a las manipulaciones que tienen los peces, decrece la efectividad de su sistema inmune, el cual evita la colonización bacteriana y la infección. Más aún, errores de higiene en los métodos de extracción de peces, incluyendo las altas densidades de las poblaciones en cultivo, estrechez en los sitios de cultivo en aguas costeras, la falta de barreras sanitarias y la falla en el aislamiento de unidades de cultivo de peces con animales infectados aumentan la posibilidad de la propagación de infecciones (Cabello, 2006; Sapkota *et al*, 2009; Cabello *et al*, 2013; Cabello *et al*, 2016). Estas condiciones promueven el uso de grandes cantidades de productos químicos biológicamente activos destinados a la eliminación y/o inactivación de los patógenos. Por otro lado, el desarrollo y administración de vacunas para la prevención de enfermedades ha permitido a países como Noruega disminuir los niveles de antibióticos, el cual alcanzó un nuevo mínimo el año 2015 de 0,39 mg por kilogramo de salmónido. (AQUA, 2016a). A diferencia de los demás países productores la situación en Chile no ha podido ser controlada de manera eficiente. Esto se demuestra en los niveles de antibióticos que se han utilizado. El desarrollo de vacunas destinadas al uso en Chile ha sido largo y sin frutos aparentes. Sin embargo, el 5 de abril de 2016, se lanzó la vacuna ALPHA JECT LiVac®, destinada a combatir la Septicemia Rickettsial del Salmón (SRS) y fue especialmente elaborada por Pharmaq para los productores de Chile y si resulta efectiva, se esperaría un descenso en el uso de antibióticos en los próximos años. En nuestro país, considerando el importante efecto económico asociado a la salmonicultura y los volúmenes de antibacterianos empleados para su control, entre ellos, la oxitetraciclina y el florfenicol, se considera la resistencia bacteriana y la posible aparición de bacterias multiresistentes una de las importantes preocupaciones causadas por la industria del salmón (AQUA, 2016b).

A continuación se detallan las principales características de las dos familias de antibióticos cuyo uso se desea caracterizar en este estudio.

TETRACICLINAS

3.1 Generalidades de las Tetraciclinas.

3.1.1 Origen y características fisicoquímicas.

Las tetraciclinas forman una de las familias de antibióticos más antiguas, siendo la primera de ellas obtenida en 1948 a partir de *Streptomyces aureofaciens* y por ello recibió el

nombre de aureomicina, o también conocida como clortetraciclina. En 1950 se aisló la oxitetraciclina a partir de *Streptomyces rimosus* y posteriormente en 1953 se obtuvo la tetraciclina al sacar un cloruro de la estructura de la clortetraciclina. Una subfamilia está constituida por las glicilciclinas, cuyo producto actualmente utilizado es la tigeciclina. Las principales diferencias entre las distintas tetraciclinas radican en su comportamiento farmacocinético (Goodman & Gilman, 2006; Flórez, 2008).

3.1.2 Relación estructura actividad.

Se trata de un grupo de antimicrobianos con una estructura básica común. La estructura química de esta familia de antibióticos es tetracíclica, por lo que son denominadas tetraciclinas. Su núcleo central el octahidronaftaceno. El cual tiene unido varios grupos radicales en sus anillos, que al modificarse da origen a los distintos antimicrobianos de esta familia. La estructura mostrada en la figura N° 2, conocida como 6-deoxy-6-dimetiltetraciclina, es la estructura mínima con la cual se observa actividad antibacteriana. Los rasgos más importantes para cumplir con la actividad antibacteriana son la mantención del tetraciclo lineal fusionado, en los que ocurren naturalmente configuraciones estequiométricas α en la posición 4a y 12a (ubicados entre los anillos A-B), la posición 4 (grupo dimetilamino), y la mantención del sistema ceto-enol (posiciones 11, 12 y 12a) en la proximidad del anillo D fenólico. Las tetraciclinas son agentes quelantes fuertes y tanto sus propiedades farmacocinéticas como su actividad antimicrobiana son influenciadas por quelación de los iones metálicos. Los sitios de quelación incluyen el sistema β -dicetona (posición 11 y 12) y los grupos enol (posición 1 y 3) y carboxamida (posición 2) del anillo A (Chopra & Roberts, 2001).

3.1.3 Clasificación.

Al no existir grandes diferencias farmacodinámicas entre las distintas moléculas de estos antimicrobianos, estos se clasifican debido a las diferencias en sus propiedades farmacocinéticas y por lo tanto en tres (Goodman & Gilman, 2006; Flórez, 2008; Foye, 2012):

- Corta duración ($t_{1/2}$ 6-9 h): Oxitetraciclina, tetraciclina y clortetraciclina.
- Duración intermedia ($t_{1/2}$ 12-14 h): Demeclociclina, metaciclina.
- Larga duración ($t_{1/2}$ 16-18 h): Doxyciclina, minociclina.

3.1.4 Actividad antiinfecciosa.

Las tetraciclinas son antibióticos bacteriostáticos con actividad contra una gran variedad de bacterias Gram positivo y Gram negativo aerobias y anaerobias. Son también eficaces contra algunos microorganismos resistentes a antimicrobianos activos contra la pared bacteriana como *Rickettsia*, *Coxiella burnetti*, *Mycoplasma pneumoniae*, especies de *Chlamydia* y *Legionella*, *Ureaplasma*, algunas micobacterias atípicas y especies de *Plasmodium*. No tiene actividad contra hongos. No existen grandes variaciones en la actividad entre los representantes de esta familia, pero en general la doxiciclina y minociclina presentan mejor actividad, posiblemente debido a su mayor lipofilia (Goodman & Gilman, 2006; Flórez, 2008).

3.1.5 Mecanismo de acción.

Muchos estudios han indicado que las tetraciclinas se unen al componente de RNA de los ribosomas bacterianos. Las tetraciclinas ejercen un efecto bacteriostático, inhibiendo reversiblemente la síntesis proteica en células procariotas que contienen ribosomas 70S. Se fijan con gran afinidad a la subunidad ribosomal 30S, más específicamente se cree que inhiben la traducción por unirse al rRNA 16S (sitio de unión de alta afinidad en la subunidad ribosomal 30S), bloqueando la fijación del aminoacil tRNA al sitio aceptor (Sitio A) del complejo formado por el mRNA y el ribosoma. De esta manera impide el primer paso de la fase de alargamiento de la síntesis de proteínas bacterianas. Un número de sitios de unión han sido identificados en el rRNA 16S a través de marcaje por fotoafinidad y huella química, indicando a ciertas bases como las que contribuyen al bolsillo de unión. Sin embargo, estos estudios no están de acuerdo en el sitio de unión exacto de la tetraciclina sobre el rRNA 16S (Chukwudi, 2016). La penetración en el citoplasma bacteriano se realiza mediante difusión pasiva a través de poros de la pared bacteriana en bacterias Gram positivo. En el caso de bacterias entéricas Gram negativo, atraviesan la membrana externa a través de las porinas OmpF y OmpC mediante difusión pasiva y posteriormente por mecanismos de transporte activo asociado a algún transportador (Suarez & Nathans, 1965; Nikaido, 2003; Goodman & Gilman, 2006; Jara, 2007; Flórez, 2008; Calvo & Martínez, 2009; Vicente, 2010; Canale, 2011).

Otros mecanismos que contribuirían a la actividad antibacteriana consisten en la inhibición de diversas reacciones bioquímicas, como la fosforilación oxidativa y la oxidación de la glucosa

(Chukwudi, 2016). Tienen actividad quelante de magnesio, ion necesario para mantener la integridad ribosómica (Velázquez, 2008). Además de su acción antimicrobiana, hay varios reportes asociándolas con actividad antiinflamatoria, antiapoptótica y neuroprotectoras. El mecanismo de acción en varias de estas actividades es aún pobremente comprendido (Chukwudi, 2016).

3.1.6 Mecanismo de adquisición de la resistencia.

Los genes de los plásmidos pueden diseminarse a su vez a otros elementos genéticos o integrarse en el cromosoma bacteriano, asegurando así una mayor estabilidad. Los genes de resistencia a tetraciclinas son frecuentemente parte de transposones. Los transposones son elementos móviles integrados en el DNA del genoma o plásmido bacteriano. Codifican una transposasa que les permite transferirse entre diferentes elementos del cromosoma bacteriano. Algunos transposones son conjugativos y pueden transferirse entre cromosomas de dos bacterias diferentes. Estos son particularmente importantes en la diseminación de genes de resistencia a tetraciclinas (Martínez, 2007).

3.1.7 Expresión bioquímica de la resistencia.

La expresión bioquímica de la resistencia ocurre por tres mecanismos: a) disminución de la concentración intracelular de tetraciclinas, b) síntesis de proteínas de protección ribosomal, c) inactivación enzimática (Martínez, 2007; Mosquito *et al*, 2011).

Se han caracterizado numerosos genes de resistencia a tetraciclinas, conocidos como genes *tet* y genes de resistencia a oxitetraciclina conocidos como *otr*. No hay gran diferencia entre ambos. La diferencia radica en que los genes *otr* fueron descubiertos en organismos productores de oxitetraciclina, por lo que la nomenclatura refleja al primer organismo en portar el gen en cuestión (Chopra & Roberts, 2001). Estos genes expresan alguno de los tres mecanismos de resistencia mencionados anteriormente, los cuales se encuentran detallados en la figura N° 3.

Todos los genes *tet* codifican proteínas Tet que se asocian a la membrana externa y expulsan activamente tetraciclinas de la célula, disminuyendo la concentración intracelular del fármaco. Las proteínas de eflujo son las proteínas Tet mejor estudiadas. Los genes *tet* se encuentran tanto en bacterias Gram positivo como Gram negativo (Jara, 2007).

El mecanismo de protección ribosomal es el segundo más importante después de las bombas de eflujo y fue descrito por primera vez en estreptococos. Se ha desarrollado un modelo para explicar la interacción de las proteínas protectoras con el ribosoma bacteriano. Este modelo se basa en la hipótesis de que, en condiciones normales, los ribosomas tienen una configuración estándar y funcionan normalmente, lo que se alteraría al ingresar el antibiótico (Jara, 2007). Más estudios han indicado que ciertas mutaciones en el 16S rRNA confieren resistencia a tetraciclinas (Chukwudi, 2016).

Como tercer mecanismo de resistencia tenemos la inactivación enzimática la cual comprende de sólo 3 genes identificados, *tet (X)*, *tet (34)* y *tet (37)*, siendo el primero de ellos, el gen *tet (X)* encontrado en dos transposones de *Bacteroides*, bacteria anaeróbica que codifica una oxidoreductasa (Jara, 2007).

Además a estos tenemos los genes *tet (U)* y *otr (C)*, los cuales confieren resistencia a bajos niveles de tetraciclina siendo su mecanismo de resistencia desconocido (Jara, 2007; Mosquito, 2011).

3.2 Oxitetraciclina. (Figura N° 4)

Es una tetraciclina utilizada únicamente en medicina veterinaria en Chile, la cual es destinada para uso en distintas especies, tales como: bovinos, ovinos, caprinos, equinos, cerdos, aves, pollos *broiler*, perros, gatos y salmónidos. Posee un amplio espectro, una baja toxicidad y a la vez un bajo costo. Es un antibacteriano sistémico, principalmente bacteriostático. Actúa al igual que las tetraciclinas antes mencionadas y ha sido usada como fármaco de primera elección para casi todas las enfermedades de los peces.

3.2.1 Relación estructura actividad.

Presenta una estructura de cuatro anillos fusionados lineares y posee un hidroxilo en el C-12 que lo diferencia de la tetraciclina. El sitio de quelación que posee incluye el sistema β -dicetona (posición 11 y 12), y los grupos enol (posición 1 y 3) y carboxamida (posición 2) del anillo A (Bravo *et al*, 2005).

3.2.2 Espectro antibacteriano.

En salmónidos es administrada junto con el alimento para tratar y prevenir enfermedades causadas por varias especies bacterianas. Algunas de ellas son la furunculosis causada por *Aeromonas salmonicida*, septicemia hemorrágica causada por *Aeromonas hydrophila*, *A. sobia* y *pseudomonas sp.*, úlceras causadas por *Haemophilus piscium* y otras enfermedades causadas por *Pseudomonas*. También es indicada en enfermedades causadas por *Cytophaga psuchrophilia*, *Chondrococcus (flexibacter) columnaris* y *Yersinia ruckeri* (USP, 2003).

3.2.3 Características farmacocinéticas.

Absorción: Las tetraciclinas son conocidas por su poca absorción desde el tracto gastrointestinal, la absorción de oxitetraciclina está clasificada como intermedia, cuando el estómago está vacío, pues es absorbida el 60-80% de una dosis oral. En mamíferos la absorción en el tracto gastrointestinal de oxitetraciclina disminuye en presencia de productos lácteos, calcio, magnesio y hierro o sales de zinc. La oxitetraciclina se une a cationes divalentes y trivalentes que disminuyen su actividad antibacteriana. Esto puede ser de particular importancia en acuicultura cuando la oxitetraciclina es administrada a los peces en el agua de mar, donde hay altos niveles de cationes. Inevitablemente, el contacto con el agua y por ende el contacto con los cationes ocurre de inmediato cuando el pellet, que está recubierto en su superficie con la oxitetraciclina, llega al agua. El contacto también puede ocurrir en el tracto GI superior de los peces que beben continuamente agua de mar para compensar la pérdida de agua. La encapsulación de la oxitetraciclina en el alimento pelletizado puede evitar la interacción directa con los cationes presentes en el agua y en el intestino. Sin embargo, para que ocurra luego la absorción, el fármaco debe estar solubilizado, así que la mezcla con los fluidos en el intestino del pez ricos en cationes, es inevitable (Miller, 2007).

Pocas investigaciones han reportado la vida media de absorción de la oxitetraciclina en peces después de una ruta de administración no intravenosa. Un estudio reportó una vida media de 2.3 horas después de una administración oral en breva de mar (Miller, 2007). En peces de agua salada la oxitetraciclina fue rápidamente absorbida a altas temperaturas. A 16° C, la concentración plasmática máxima (C_{máx}) fue estudiada después de 1 hora (2,1 ± 0,5 µg/mL), mientras que a 10° C y a 5°C la C_{máx} fue estudiada después de 12 horas (5,3 ± 1,7 µg/mL) y 24

horas ($3,2 \pm 1,8 \mu\text{g/mL}$), respectivamente. El efecto de la temperatura se debe al hecho de que los peces son poiquiloterms, es decir, su temperatura interna varía de acuerdo a la temperatura del ambiente en donde se encuentra. Además, un incremento en la temperatura ambiental e interna muestra una correlación con el vaciado gástrico y metabolismo en especies de peces poiquiloterms. Por lo tanto, para muchas especies de peces de cultivo, el tiempo de resguardo es determinado en grados días. Por ejemplo, 150 grados día para oxitetraciclina representa un período de resguardo de 15 días a 10°C o de 10 días a 15°C (Miller, 2007).

Biodisponibilidad: en trucha arcoiris, tras una administración oral de una dosis de 75 mg/Kg de oxitetraciclina, el 5,6 % es absorbido y tras una administración intramuscular de una dosis de 60 mg/Kg, el 85 % es absorbido (USP, 2003). En todas las especies de peces tiene baja disponibilidad. En peces marinos es un requisito para la osmorregulación que ellos beban continuamente, por lo tanto el contenido del tubo digestivo es modificado en agua de mar. En este medio el acomplejamiento de oxitetraciclina con cationes divalentes implica el requerimiento de altas dosis de oxitetraciclina exacerbándose su baja biodisponibilidad (Treves-Brown, 2000).

Distribución: oxitetraciclina es soluble en lípidos y se distribuye a la mayoría de los tejidos (USP, 2003). Pocos estudios han investigado las fases de distribución de la oxitetraciclina, con respecto a la difusión desde la circulación sistémica en el tejido del pez y los compartimentos periféricos. Las primeras investigaciones usaron una ruta de administración intravenosa. La vida media de distribución en la trucha arcoiris fue de 0,9 horas después de una única dosis en bolo intravenoso. Interesante es que no parece haber una verdadera diferencia entre la vida media de distribución en peces con la encontrada en humanos. La capacidad de oxitetraciclina para distribuirse rápidamente en los tejidos y en los espacios del cuerpo donde un patógeno puede ser alcanzado y su accesibilidad económica, son parte de la justificación de su histórico y amplio uso en la acuicultura (Miller, 2007). Unión a proteínas plasmáticas. En trucha arcoiris, la oxitetraciclina se une moderadamente a las proteínas plasmáticas (55 %) (USP, 2003). Tiempo para alcanzar *peak* de concentración sérica. En trucha arcoiris 4 horas para un *peak* de concentración sérica de $56,9 \mu\text{g/mL}$, tras una administración intramuscular de una dosis de oxitetraciclina de 60 mg/Kg (USP, 2003).

Metabolismo: En todas las especies de animales, no se conoce que las tetraciclinas sean biotransformadas en un grado significativo antes de su eliminación (USP, 2003). Son excretadas principalmente sin cambios por la orina (50-80% de la dosis dada). Las tetraciclinas son fácilmente fotodescompuestas en una solución acuosa (Miller, 2007).

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

Interacciones farmacológicas. Los alimentos de salmónidos que contengan un alto contenido de ceniza (calcio, cobre, hierro, o zinc) pueden unirse a la oxitetraciclina y disminuir su absorción. La oxitetraciclina tampoco debiera ser administrada con alimentos que contengan bentonita (USP, 2003).

3.2.4 Información de dosificación veterinaria.

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

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

3.3 Características generales de los fenicoles.

En esta familia de medicamentos se encuentran 3 fármacos. El cloranfenicol y el tianfenicol de uso humano, y el florfenicol de uso exclusivamente veterinario. De estos sólo se usan en Chile el cloranfenicol y florfenicol (ISP, 2015; SAG, 2015)

El cloranfenicol se aisló inicialmente en 1947 de una cepa de *Streptomyces venezuelae* y fue introducido a la práctica médica en 1948, aunque en la actualidad se obtiene por síntesis química. El cloranfenicol es un derivado del ácido dicloroacético, que tiene un grupo nitro en posición *para* del anillo bencénico; este grupo es sustituido por otro grupo sulfometil en el tianfenicol. El florfenicol por su parte es un análogo sintético fluorado del tianfenicol.

Una vez que cloranfenicol empezó a utilizarse ampliamente, se observó que podía originar discrasias sanguíneas graves y en ocasiones fatales. Por esto en la actualidad se reserva para el tratamiento de infecciones anaerobias por ejemplo: septicemia entérica asociada a *Edwardsiella ictaluri*, enfermedad de *columnaris* asociada a *Flavobacterium columnare*, meningitis y rickettsiosis y en pacientes que no pueden recibir otra opción ya sea por resistencia o por alergia (Goodman & Gilman, 2006; Flórez, 2008; Marchetti, 2013). El cloranfenicol tiene una excelente actividad *in vitro* contra la mayoría de las bacterias anaerobias. Su solubilidad lipídica permite su penetración a través de membranas lipídicas obteniendo altas concentraciones en el sistema nervioso central. La rara pero fatal anemia aplásica y leucopenia dosis-dependiente, limitan su uso (Gaunt *et al*, 2012).

3.3.1 Mecanismo de acción.

El cloranfenicol inhibe la síntesis de proteínas en bacterias y en menor grado en células eucariontes. Penetra fácilmente en las bacterias, tal vez por difusión facilitada y actúa más bien al

unirse de manera reversible a la subunidad mayor 50S del ribosoma. De este modo no altera la unión de tRNA al sitio de reconocimiento del codón en la subunidad ribosómica 30S, sino que parece alterar la fijación del aminoácido (situado en el extremo del complejo aminoacil-tRNA) a su sitio aceptor correspondiente en la subunidad ribosómica 50S. De esta manera no se produce la interacción entre la peptidiltransferasa y su aminoácido que actúa como sustrato, no formándose el enlace peptídico, como se observa en la figura N° 5. El cloranfenicol se une específicamente a nucleótidos dentro del *loop* central del dominio V del rRNA 23S, impidiendo la formación del enlace peptídico. Las proteínas ribosomales L16 en el sitio A y L2 y L27 en el sitio P también participan en la unión (Lambert, 2012).

3.3.2 Mecanismo de resistencia.

El mecanismo de resistencia más importante del cloranfenicol (y tianfenicol) es la inactivación enzimática por acetilación mediante los diferentes tipos de cloranfenicol acetiltransferasas (CAT) (Goodman & Gilman, 2006; Flórez, 2008; Mosquito *et al*, 2011).

El segundo mecanismo consiste de bombas de expulsión codificadas en bacterias Gram negativo por los genes *cml*, que confieren resistencia cruzada a cloranfenicol y florfenicol. Interesantemente, los genes *cat* y *cml* codifican proteínas con funciones no relacionadas, las cuales son inducibles por cloranfenicol. Estos genes son regulados por atenuación traduccional vía un péptido líder conservado. Otros sistemas de expulsión, en particular bombas de la familia RND de bacterias Gram negativo y de la familia MFS de bacterias Gram positivo, también pueden contribuir a la resistencia del cloranfenicol (Lambert, 2012).

Además, otros mecanismos de resistencia no comunes han sido descritos, tales como fosfotransferasas, alteración de porinas, mutaciones del sitio de unión 23S y la metiltransferasa Cfr (Lambert, 2012).

3.3.3 Expresión bioquímica de la resistencia.

La expresión bioquímica de la resistencia ocurre por inactivación enzimática. Se trata de acetiltransferasas capaces de acetilar al cloranfenicol utilizando como fuente la acetilcoenzima A y transformarlo en derivados inactivos. Estas enzimas unen covalentemente un grupo acetilo desde acetilCOA al cloranfenicol evitando que se una al ribosoma. Son agrupadas en dos tipos A

y B. Sin embargo, estas enzimas no confieren resistencia al florfenicol. Ellas son codificadas por varios genes, los cuales son encontrados en cromosomas, plasmidios, transposones o integrones (Flórez, 2008; Lambert, 2012).

3.3.4 Actividad antiinfecciosa.

Los fármacos de esta familia pueden considerarse antibióticos de amplio espectro, aunque su uso masivo en otros tiempos representó una merma considerable de su actividad. Inhibe el crecimiento bacteriano de una gran variedad de bacterias aerobias y anaerobias Gram positivo y Gram negativo, rickettsias, clamidias, bartonelas y espiroquetas. Este antibiótico tiene buena actividad frente a salmonellas, incluida *S. Typhi*. Los tres microorganismos que con mayor frecuencia producen meningitis en la infancia (*H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*) son muy sensibles al cloranfenicol. Asimismo, el cloranfenicol posee muy buena actividad frente a las bacterias anaerobias (Velásquez, 2008).

Son también habitualmente sensibles diferentes especies de *Streptococcus* y *Staphylococcus*, *Vibrio*, *Shigella*, *Actinomyces*, *Mycosplasma*, *Listeria*, *Chlamydia* y *Rickettsias*. Las bacterias con mayor tasa de resistencia pertenecen a la familia de bacilos Gram negativo: *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* y *Pseudomonas aeruginosa* (Flórez, 2008).

3.4 Florfenicol.

El florfenicol es un derivado sintético fluorado del tianfenicol. Es un antibiótico de amplio espectro aprobado para el control de infecciones respiratorias en bovinos y cerdos, pododermatitis infecciosas en bovinos y furunculosis en salmón (Lang *et al*, 2010).

Este fármaco tiene una variedad de aplicaciones en medicina veterinaria y ha sido utilizado en Asia desde comienzos de 1990. Fue aprobado en Estados Unidos por la *Food and Drug Administration* y *Center for Veterinary Medicine* en 1996 para el tratamiento de enfermedades respiratorias en bovinos y desde ese entonces ha sido aprobado para su uso en acuicultura y en la crianza de cerdos. En Chile, fue aprobado en 1994 para el tratamiento de diversas enfermedades infecciosas en cultivos de salmónidos y actualmente es uno de los más utilizados en esa industria (Fernández-Alarcón *et al*, 2010).

3.4.1 Relación estructura actividad (Figura N° 6).

El florfenicol tiene un átomo de flúor en vez del grupo hidroxilo en el carbono 3 del cloranfenicol. Esto permitiría al florfenicol, ser menos susceptible a la desactivación enzimática por bacterias con plásmidos de resistencia transmisibles que involucran la acetilación del grupo hidroxilo en el carbono 3 del cloranfenicol impidiendo su interacción con los ribosomas bacterianos (Bravo *et al*, 2005). Además, al igual que el tianfenicol, posee un grupo sulfometil en posición *para* del anillo bencénico en reemplazo del grupo nitro, grupo que ha sido asociado a la inducción de anemia aplásica dosis independiente en humanos (Goodman & Gilman, 2006; USP, 2007).

3.4.2 Espectro antibacteriano.

Es un antibacteriano sistémico de amplio espectro con un rango de actividad similar al cloranfenicol, que incluye muchos microorganismos Gram positivo y Gram negativo. Además es activo contra varias cepas bacterianas resistentes al cloranfenicol (USP, 2007).

Se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* que florfenicol es efectivo contra *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica*, *Pasteurella multocida* y *Haemophilus somnus*. Además otros estudios han demostrado la efectividad de este fármaco contra *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella Typhi* y *Shigella dysenteriae* (USP, 2007).

El florfenicol ha demostrado ser efectivo contra un importante número de bacterias en peces, que incluye *Yersinia ruckeri*, *Flavobacterium psychrophilium* y *Aeromonas salmonicida*, siendo por lo tanto un fármaco importante para la industria acuicultora. En peces es indicado para el tratamiento de septicemia entérica causada por *Edwardsiella ictaluri* en Catfish, furunculosis causada por *Aeromonas salmonicida* y vibriosis causado por *Vibrio spp* en salmones (Miller, 2007; Miranda & Rojas, 2007; USP, 2007).

3.4.3 Mecanismo de acción.

El florfenicol inhibe la síntesis proteica mediante su unión de forma reversible a la subunidad mayor 50S del ribosoma y su mecanismo, al igual que el cloranfenicol, es la inhibición de la actividad catalítica peptidil transferasa, interrumpiendo el segundo paso de la fase de alargamiento de la síntesis de proteínas (Bravo *et al*, 2005; USP, 2007; Lang *et al*, 2010).

3.4.4 Mecanismo de resistencia.

La resistencia al florfenicol ha sido observada en diversas bacterias y han sido descritos una variedad de mecanismos. Sin embargo el principal mecanismo de resistencia es por sistemas de expulsión específicos de cloranfenicol y florfenicol. Existen al menos 8 sistemas de expulsión específicos descritos hasta el momento E-1 a E-8 (Figura N° 7). Sin embargo sólo en los grupos E-3 y E-4 ha sido reportada la resistencia a ambos fármacos (Shwarz, 2004 *et al*; Cabrera, 2008). Además de estos sistemas de expulsión, se han identificado un variado número de sistemas transportadores de múltiples drogas cuyo espectro de sustratos incluye al cloranfenicol y/o florfenicol, estos últimos en menor medida que los sistemas de expulsión específicos (Cabrera, 2008).

3.4.5 Mecanismo de adquisición de resistencia.

El gen de resistencia a florfenicol (*pp.flo*) fue detectado por primera vez en Japón en 1996 en un plásmido de un patógeno de pez, *Pasteurella piscicida*. Más recientemente, se han descrito genes del grupo E-3 en un *cluster* cromosomal de genes multiresistentes en *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104. Este *cluster* de genes de resistencia a antibióticos de aproximadamente 13 kb está incluido en una isla genómica cromosomal llamada SGII (*Salmonella Genomic Island 1*) (Shen *et al*, 2006).

El gen *flo* de *E. coli* especifica resistencia cruzada no enzimática tanto al cloranfenicol como al florfenicol, y su presencia en cepas de *E. coli* de bovinos de diversas bases genéticas indican una distribución más amplia de lo que se imaginaba (White *et al*, 2000). A pesar de sus diferentes designaciones en la literatura publicada como *pp-flo*, *cmlA-like*, *flo_{st}*, *flo*, o *floR* (agrupados en el grupo E-3), estos genes están estrechamente relacionados y muestran un 96-100% de identidad en su secuencia de nucleótidos (Shen *et al*, 2006).

El gen de resistencia *floR* ha sido caracterizado en diferentes elementos genéticos móviles, en la isla genómica 1, de diversos serovares de *S. enterica*, en *Proteus mirabilis*, en plásmidos conjugativos y no conjugativos en *E. coli*, al igual que en cromosomas en *E. coli*. Además *floR* también ha sido reportado en los serovares Typhimurium y Newport de *S. enterica* y como parte de un transposón en un plásmido de una cepa de *E. coli* en bovinos, sugiriendo que esta secuencia

de inserción contribuye a la diseminación de este gen entre diferentes plásmidos y cromosomas (Meunier *et al*, 2010).

3.4.6 Características farmacocinéticas (USP, 2007).

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

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

En *channel catfish*, tras una administración oral de una dosis de 10 mg/kg se observa una biodisponibilidad de 1,09, en acuerdo con la alta biodisponibilidad del florfenicol en distintas especies de peces. Como por ejemplo: 0,92 en *Korean catfish* (Gaunt *et al*, 2012).

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

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

En *channel catfish*, tras una administración oral de 10 mg/kg, el *peak* de concentración sérica a las 8 horas es de $9,72 \pm 2,22 \mu\text{g}/\text{mL}$, cuando la temperatura del agua es de 25°C (Gaunt *et al*, 2012).

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

Metabolismo: En salmón atlántico, el florfenicol es rápidamente metabolizado cuando la temperatura del agua está entre $8,5$ a $11,5^\circ\text{C}$ (USP, 2007). Estudios han demostrado que un aumento de 1°C en la temperatura del agua correspondería a un aumento de 10% en las tasas de metabolismo y excreción (Gaunt *et al*, 2012).

Eliminación: En salmón atlántico, la vida media de eliminación del florfenicol es de 12,2 horas, cuando la temperatura del agua es de $10,8 \pm 1,5^\circ\text{C}$ (USP, 2007). Tras una administración intravenosa en salmón atlántico, la tasa de eliminación es de $1,4 \text{ mL}/\text{min}/\text{Kg}$, cuando la temperatura del agua es de $10,8 \pm 1,5^\circ\text{C}$ (USP, 2007).

3.4.7 Información de dosificación veterinaria.

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

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

3.5 Antecedentes que fundamentan la hipótesis.

El uso de las tetraciclinas y fenicoles, particularmente del florfenicol, en nuestro país, en distintos ecosistemas ha sido intenso, escasamente controlado y poco prudente, como se manifiesta en el sector productivo de proteína de origen animal, específicamente en la acuicultura cuyo cultivo intensivo requiere un rendimiento que exige incrementar el uso de antimicrobianos. Por lo expresado es necesario que las instituciones ligadas al uso de antimicrobianos trabajen en conjunto realizando acciones a nivel nacional para detener el avance de la resistencia. Es

necesario establecer programas de vigilancia, entre ellos determinar el consumo de tetraciclinas y fenicoles en Chile, lo que permitirá saber en qué ecosistemas estos antimicrobianos están ejerciendo mayor presión selectiva y, por lo tanto, desarrollar estrategias preventivas que limiten su utilización excesiva y resguardar así el potencial antimicrobiano de estas valiosas armas terapéuticas para la salud humana. La información de consumo de tetraciclinas y fenicoles en el país servirá como antecedente para demostrar la necesidad de instaurar una política nacional de antimicrobianos, a través de un sistema centralizado, que establezca las bases para la vigilancia microbiológica y farmacológica a escala nacional, donde participen todos los agentes e instituciones relacionadas al uso de los antimicrobianos.

Hay que tener presente que las moléculas de las tetraciclinas y fenicoles, usadas tanto en medicina humana como en medicina veterinaria, están relacionadas estructuralmente, compartiendo de esta manera el mecanismo de acción y los mecanismos de resistencia.

El uso intensivo de antibacterianos es crítico por la gran presión selectiva que se ejerce en un área determinada, esto favorece la aparición de mutantes resistentes, además de la bioacumulación del fármaco en el ecosistema donde es empleado, provocando un impacto que trae, como consecuencia, el deterioro de la calidad del medio ambiente. Esto da cuenta de la persistencia de estos fármacos en el ambiente acuático, que se traduce en un aumento de la exposición de las bacterias tanto alóctonas como autóctonas a estos antibióticos, favoreciendo de esta forma la expresión y la creciente resistencia de las bacterias y la posible transferencia de genes de resistencia al hombre, siendo principalmente expuestos aquellos grupos humanos que laboran o se encuentran en las proximidades de los centros de cultivo.

Cabe destacar también, que las tetraciclinas, tales como oxitetraciclina y clortetraciclina, junto al florfenicol son utilizados en áreas como la producción avícola, acuícola, de cerdos y ganado bovino, ovino, por lo cual de igual forma es necesario conocer la cantidad empleada en todas las áreas de medicina veterinaria.

A pesar que estas recomendaciones se han realizado en varios estudios previos, Chile no ha logrado avanzar en la búsqueda del control de uso de los antimicrobianos. Sin contar con que el acceso a la información necesaria es escaso y algunas veces difícil de obtener. Por estas

razones, el uso de antimicrobianos sigue siendo elevado, como es el ejemplo de su uso en acuicultura (SERNAPESCA, 2015).

Los antecedentes que hasta ahora han sido expuestos, determinan la necesidad de realizar estudios que permitan conocer la cantidad de tetraciclinas y de fenicoles a nivel nacional, esto es las cantidades importadas para medicina humana y para medicina veterinaria. Además se debe determinar si los procedimientos involucrados en el control de los antimicrobianos, que existen en este momento en nuestro país, son adecuados y si el ejercicio de las acciones correspondientes se lleva a cabo correctamente, garantizando el adecuado empleo de estos fármacos antibacterianos.

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

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Determinar cualitativa y cuantitativamente, el arsenal farmacológico de las tetraciclinas y fenicoles importados y autorizados para uso y disposición en Chile desde 2013 a 2015.

4.2 Objetivos específicos

- Identificar las tetraciclinas y fenicoles que se importan al país para medicina humana y medicina veterinaria.
- Determinar la cantidad de tetraciclinas y fenicoles que se importaron al país, en términos de toneladas anuales desde el año 2013 hasta el 2015.
- Determinar la cantidad de tetraciclinas y de fenicoles, que se autorizaron para uso y disposición en el país, en términos de toneladas anuales desde el año 2013 hasta el 2015.
- Determinar el porcentaje de ingreso al país, que correspondió a medicina humana y medicina veterinaria e identificar el principio activo que más se importó para cada sector.
- Determinar la tendencia de las importaciones al país de tetraciclinas y fenicoles a través de los años, para uso en medicina humana y veterinaria.

5. MATERIAL Y MÉTODO

5.1 Fuentes de información

5.1.1 Obtención de los nombres de los principios activos y nombres comerciales.

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

Se visitó la página Web del ISP, en la sección de registros sanitarios de medicamentos, donde se accedió al registro de los medicamentos autorizados para el uso en medicina humana, obteniéndose todas las tetraciclinas y fenicoles registrados en Chile, se obtuvo los nombres de los principios activos y los nombres comerciales registrados como producto terminado con los cuales pueden aparecer en la solicitud de autorización de uso y disposición.

A su vez se visitó la página Web del SAG, desde donde se accedió al sistema en línea de búsqueda de medicamentos veterinarios autorizados por dicha entidad estatal. Los medicamentos que conforman la base de datos son los únicos registrados para su comercialización y uso en el país, para uso veterinario. Se obtuvo los nombres de los principios activos y los nombres comerciales registrados como producto terminado con los cuales pueden aparecer en la solicitud de autorización de uso y disposición.

5.1.2 Autorizaciones de uso y disposición emitidas por el ISP y SAG.

Una vez que un principio activo o producto farmacéutico terminado es importado al país, deben ser autorizados por las entidades correspondientes para su uso y disposición. En Chile la Ley 18.164, establece normas de carácter aduanero y en sus artículos 2, 3, 4, 5, concede funciones y responsabilidades al ISP y al SAG, según corresponda a un producto de uso humano o veterinario, respectivamente. Siendo estas entidades a quienes corresponde autorizar el uso y/o la disposición de un producto farmacéutico que ingresa al país. Los importadores de productos

farmacéuticos gestionan la internación, destinación, uso y disposición, debiendo seguir las normativas correspondientes según sea el caso, para la posterior manufacturación y venta de sus productos. Los citados organismos del Estado, ejercen la tarea de fiscalización, protegiendo y garantizando a la población del país que los productos sean seguros, eficaces y tengan el adecuado respaldo científico, tales condiciones se exigen primero para su registro y posteriormente para cada vez que el fabricante importe y haga uso y disposición de los productos que ha importado.

Por lo tanto, para obtener las cantidades autorizadas para uso y disposición de los antimicrobianos en estudio se solicitó mediante la “Ley de Transparencia” el acceso a la documentación perteneciente a los organismos del estado correspondientes en el ISP y SAG, respectivamente. Una vez completado y enviado el formulario correspondiente con toda la información solicitada (Anexo 1), el organismo del Estado, sea ISP, SAG u otro, tiene un plazo máximo de 20 días hábiles, a los que se le podrá agregar otros 10 días hábiles a modo de prórroga cuando existan circunstancias que hagan difícil reunir la información solicitada, conforme lo dispone el artículo 14 de la Ley de Transparencia.

En caso que la solicitud de información no sea respondida en el plazo de veinte días hábiles, sea esta denegada o bien la respuesta sea incompleta o no corresponda a lo solicitado, se puede interponer un reclamo por denegación de información ante el Consejo para la Transparencia, esto dentro del plazo de 15 días hábiles, contando desde la notificación de la denegación de acceso a la información, o desde que haya expirado el plazo definido para dar respuesta.

5.1.3 Importaciones.

En Chile a la fecha no existe síntesis de principios activos a gran escala, por ello los laboratorios farmacéuticos importan al territorio nacional las moléculas requeridas y así fabricar y vender los medicamentos que son demandados por la población. Así para obtener la cantidad de un principio activo determinado que ingresa al país, ya sea a granel o como producto terminado, se debe revisar los registros de importaciones de aduana.

Para obtener la información de las cantidades de tetraciclinas y fenicoles importados en medicina humana y medicina veterinaria se utilizó la base de datos DATASUR, propiedad de la

consultora Macroscope Chile Limitada. El período revisado en esta fuente de información, fue desde enero de 2013 hasta diciembre de 2015.

DATASUR es una base de datos que permite la búsqueda de los productos exportados e importados al país, entre ellos los diferentes productos farmacéuticos. Tiene un motor de búsqueda que permite el acceso a la información ya sea por principio activo, nombre comercial (marca), código arancelario o laboratorio importador (Anexo N° 2). La búsqueda genera una hoja Excel® (Programa de Microsoft Office®) que contiene 57 columnas donde el registro de la importación de un principio activo o un producto farmacéutico determinado puede estar indistintamente bajo cualquiera de las siguientes cuatro columnas: producto, descripción, variedad y/o marca. Para asegurar que se obtuvo toda la información se realizó también una búsqueda por laboratorio importador de cada principio activo o producto. Esto permitió cruzar la información y verificar su completitud. Para cada caso positivo de la búsqueda, esto es cuando se encontraba una tetraciclina o un fenicol, se ordenaba de acuerdo a su uso (uso humano, uso veterinario, uso en laboratorio), luego se procedió a ocultar toda la información de las columnas que no eran de nuestro interés y se dejó sólo aquella de interés para los objetivos del estudio, así se conservaron las columnas que contenían la fecha, código arancelario, producto, descripción, variedad, marca, laboratorio importador y kilos netos. La información fue ordenada por principio activo y kilos netos totales importados por año.

5.2 Procesamiento de Datos.

La regla N° 3, sobre las unidades del Arancel Aduanero Chileno, entiende como peso neto, el peso de la mercadería desprovista de todos sus envases y embalajes. Por lo tanto, se seleccionaron los kilos netos informados de los principios activos en estudio, en las tres fuentes de información consultadas, esto es ISP, SAG y Datasur.

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

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

Con los datos obtenidos de importaciones de tetraciclinas y fenicoles en Chile, para los años 2013 al 2015, se calculó además el porcentaje de variación por año, utilizando la siguiente fórmula:

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

Una vez calculado los porcentajes de variación 2012-2013, 2013-2014, 2014-2015, los resultados se promediaron y se obtuvo la tendencia de variación promedio de las importaciones de cada una de las tetraciclinas y fenicoles.

5.3 Presentación de resultados.

Con el objetivo de comparar las cantidades de tetraciclinas y fenicoles, que se utilizaron en medicina humana y en medicina veterinaria, y su variación a través de los años, con los resultados obtenidos, se diseñaron tablas y gráficos correspondientes, en concordancia y coherencia con los objetivos del trabajo.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La producción de animales de alimento, particularmente la producción acuícola en nuestro país, ha crecido enormemente en el transcurso de los años y junto a ello ha aumentado el uso de antibióticos y quimioterápicos para prevenir y controlar la ocurrencia y difusión de enfermedades infecciosas, sobre todo las que emergen debido a las condiciones de cultivo intensivo inadecuadamente controlado. El consumo de agentes antimicrobianos en acuicultura ha alcanzado un alto nivel, el cual está estrechamente relacionado al alto nivel productivo alcanzado. Estas grandes cantidades de fármacos antibacterianos administrados a peces en cultivo, cuyo exacto volumen y progresión en el tiempo requieren ser conocidos, terminan finalmente en el ambiente acuático. Las floras microbianas están expuestas a concentraciones crecientes de antibacterianos, siendo las consecuencias de dicha exposición escasamente estudiadas (Cabello, 2006; Fortt *et al*, 2007; WHO, 2008; Millanao *et al*, 2011; Buschmann *et al*, 2012; Cabello *et al*, 2013; AQUA, 2016b; Cabello *et al*, 2016).

En medicina humana y en medicina veterinaria, los potenciales peligros que el uso intensivo de los antimicrobianos representan para la salud pública, han sido claramente establecidos (Briz, 2006; WHO, 2006; WHO, 2008; Hatosi & Martiny, 2015; Cabello *et al*, 2016). Sin embargo, las consecuencias del impacto del uso de los antimicrobianos en la acuicultura y sus repercusiones para la salud humana y animal, hasta ahora escasamente investigadas, son casi desconocidas en nuestro país. Sin embargo esta problemática va lentamente tomando importancia y adquiriendo una creciente preocupación (AQUA, 2016b).

Dentro de las estrategias recomendadas para contener el problema de la resistencia de las bacterias a los antimicrobianos, está la vigilancia del uso y las cantidades de antimicrobianos utilizados en la medicina humana y animal. A continuación, se presentan los resultados obtenidos de las importaciones tanto a granel como producto terminado y autorizaciones de uso y disposición de las tetraciclinas y los fenicoles en el período comprendido entre los años 2013 y 2015. Como se ha planteado anteriormente, tales datos fueron obtenidos desde tres fuentes: ISP, SAG y Datasur.

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

6.1.1 Tetraciclinas y fenicoles autorizados para uso y disposición en medicina veterinaria por el Servicio Agrícola y Ganadero (SAG), durante el período 2013-2015.

El 11 de febrero de 2016 fue ingresada una solicitud mediante Ley de transparencia dirigida al SAG, a través de vía electrónica (ver anexo III), solicitándose las autorizaciones de uso y disposición de principios activos de uso en medicina veterinaria tales como, fenicoles, tetraciclinas, quinolonas y fluoroquinolonas. Dentro de los fenicoles y tetraciclinas solicitadas fueron florfenicol, doxiciclina, oxitetraciclina, clortetraciclina y tetraciclina. La solicitud contempló los principios activos en su forma genérica y además en sus respectivas marcas. A partir de dicho ingreso se 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 anexos IVa, IVb y IVc). En dicho documento, firmado por el Sr. Angel Sartori Arellano, Director Nacional del Servicio Agrícola y Ganadero, **NEGÓ** la entrega de información debido a 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, 1500 disposiciones por año y, por tanto, en el período 2013-2015, alrededor de 4500 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”.

Esta lamentable respuesta pone de manifiesto la clara falta de compromiso por sus objetivos estratégicos dispuestos en su página WEB, los cuales buscarían entre otros:

- Lograr y mantener un alto nivel de calidad en la entrega de nuestros servicios.
- Potenciar el rol fiscalizador del SAG.
- Contar con información pertinente, confiable, accesible y oportuna.

Al no poder acceder a la información de las autorizaciones de uso y disposición de las tetraciclinas y fenicoles de uso veterinario, no fue posible hacer una comparación y posterior análisis entre las cantidades importadas y las cantidades autorizadas, el cual es un proceso IMPORTANTE y NECESARIO para cumplir con los objetivos de este estudio entre los cuales 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 además de dejar en claro el objetivo del Servicio de “Potenciar el rol fiscalizador del SAG”.

En base a la respuesta recibida, se procedió a realizar un “RECLAMO POR DENEGACIÓN DE ACCESO A LA INFORMACIÓN” de acuerdo a la Ley N° 20.285. La cual se encuentra en proceso de “Ingreso a la Unidad de Reclamos” para ser presentada frente al Consejo Para la Transparencia, entidad que decidirá si la respuesta entregada por el SAG es válida o si deberán entregar la información solicitada (ver anexo V).

El día 17 de agosto de 2016, se recibe la respuesta del Consejo para la Transparencia expresando su decisión frente al reclamo mencionado anteriormente. En aquella carta se explica que después de revisar todo el material y opiniones necesarias, el consejo decidió: *“RECHAZAR el amparo deducido por Don Claudio Siegel Tike, de 18 de abril de 2016, en contra del SAG, por configurarse en la especie la causal de reserva establecida en el artículo 21 N°1, literal C), de la Ley de Transparencia, en específico, al tratarse de requerimientos cuya atención requiere distraer, en la especie, indebidamente a los funcionarios del cumplimiento regular de sus labores habituales”*.

La primera vez que se solicitó la misma información al SAG para realizar un estudio similar, fue el año 2001, donde el Servicio permitió que se accediera a la revisión de la información. Se revisó de manera manual aproximadamente siete mil registros de autorizaciones de uso y disposición, 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 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 ha ingresado al país, siendo que la misma información, en el ISP, se encuentra sistematizada, ya que el ISP participa activamente en el proyecto, Sistema Integrado de Comercio

Exterior (SICEX), 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.

6.1.2 Tetraciclinas y fenicoles autorizados para uso y disposición en medicina humana, por el Instituto de Salud Pública (ISP), en el período 2013-2015.

Los datos obtenidos de las distintas tetraciclinas y fenicoles autorizadas por el ISP para uso y disposición en medicina humana, durante el período 2013-2015, se presentan en la tabla N° 1. En ella se señalan los distintos principios activos y las cantidades totales autorizadas para cada uno de ellos. Se autorizaron para uso y disposición en medicina humana las tetraciclinas, doxiciclina, tetraciclina, minociclina, limeciclina y tigeciclina. Durante el período en estudio, se autorizó un total de 11 toneladas. De este total, 5,8 toneladas correspondieron a tetraciclina, 2,5 toneladas a doxiciclina, 1,1 toneladas a limeciclina, 1,5 toneladas a minociclina y 3 kilos a tigeciclina. Se observa en esta tabla que la tetraciclina fue el principio activo que en mayor cantidad fue autorizado para uso y disposición por el ISP, durante el período en estudio. Las cantidades importadas por año fueron las siguientes: 2,93 toneladas el año 2013, 2,45 toneladas el año 2014 y alcanzando su menor volumen de autorización el año 2015 con 0,5 toneladas (Gráfico N° 1). La doxiciclina resultó ser la segunda tetraciclina en volumen de autorización en medicina humana, durante el período 2013-2015, con las siguientes cantidades: 0,51 toneladas el año 2013, 1,12 toneladas el año 2014 y 0,89 toneladas el año 2015. Siguiéndole la minociclina, limeciclina y tigeciclina, respectivamente (Gráfico N°1). Con estos datos podemos observar además que ha existido un aumento en el volumen autorizado de tetraciclinas por año en el período en estudio, en comparación con las cantidades autorizadas en promedio en el período 2000-2007, las que fueron: para tetraciclina 2,1 toneladas, para doxiciclina 0,3 toneladas y para minociclina 0,1 toneladas, implicando un aumento en el uso de tetraciclinas para medicina humana (Gómez,

2009). Cabe destacar que el año 2015 cayó la importación de tetraciclinas en general, sin embargo, ese año la cantidad de doxiciclina importada superó a la cantidad de tetraciclina, principio activo que históricamente ha sido el más importado en su grupo. También hay que considerar que según la información entregada por el ISP, se realizaron varias importaciones de tetraciclina como producto terminado, las cuales no fueron encontradas en la base de datos Datasur.

La tabla N° 1 muestra el único fenicol autorizado para medicina humana por el ISP, el cloranfenicol, alcanzó un total de 2,27 toneladas autorizadas para uso y disposición. Las cantidades autorizadas de este principio activo tuvieron una tendencia a la disminución durante el período en estudio alcanzando su menor volumen de importación el año 2015 con 0,05 toneladas (ver gráfico N° 1). Las cantidades autorizadas de cloranfenicol en el período 2000-2007 fue, en promedio, de 3 toneladas por año, lo que permite observar una disminución en el volumen autorizado para este medicamento (Gómez, 2009).

6.2 Importaciones obtenidas de la base de datos Datasur.

6.2.1 Tetraciclinas y fenicoles importados al país para uso en medicina humana, según base de datos Datasur, durante el período 2013-2015.

Las importaciones de las distintas tetraciclinas y fenicoles para ser empleadas en medicina humana se presentan en las tablas N° 2 y N° 3, respectivamente, donde encuentran los distintos principios activos y las cantidades totales de cada uno de ellos importados al país.

Se importaron para medicina humana los principios activos, doxiciclina, limeciclina, minociclina, tetraciclina y tigeiciclina, que en conjunto, durante el período en estudio sumaron un total de 10 toneladas importadas al país. De este total, 1,8 toneladas correspondieron a doxiciclina, 5,6 toneladas a tetraciclina, 1,4 toneladas a minociclina, 1,2 toneladas a limeciclina y 3 kilos a tigeiciclina. El mayor volumen de importación para medicina humana correspondió a tetraciclina. Su comportamiento durante el período en estudio fue el siguiente: se importaron 2,6 toneladas el año 2013, 2,5 toneladas el año 2014 y 0,5 toneladas el año 2015, observándose una clara disminución del volumen de importación el año 2015 (Tabla N°2).

La minociclina ocupó el segundo lugar en volumen de importación en medicina humana, no obstante, estando muy por debajo de las importaciones de tetraciclina. Siguiéndole doxiciclina y en menores cantidades limeciclina, alcanzando el menor volumen de importación la tigeciclina con 3 kilos (Gráfico N° 2).

En la tabla N° 3 se presentan los resultados de las importaciones de fenicoles. En medicina humana se encontraron registros de importaciones solamente del cloranfenicol, cuyo volumen de importación total, durante el período 2013-2015, fue de 2,8 toneladas. El año 2013 se importó una cantidad de 2,2 toneladas, disminuyendo el año 2014 a 0,5 toneladas y alcanzando un nuevo mínimo el año 2015 con 0,15 toneladas (Gráfico N° 3).

El porcentaje de variación promedio durante el período 2012-2015 para las tetraciclinas importadas destinadas a medicina humana fue de 15,2%. Este resultado nos indica que las importaciones aumentaron un 15% por año en el período en estudio (Tabla N° 2). Para los fenicoles destinados a medicina humana, el porcentaje de variación promedio fue de -16% lo que nos indica que las importaciones disminuyeron un 16% por año en el período 2012-2015 (Tabla N° 3)

6.2.2 Tetraciclinas y fenicoles importados al país para uso en medicina veterinaria, según base de datos Datasur, durante el período 2013-2015.

El resultado de la búsqueda arrojó tres tetraciclinas importadas para medicina veterinaria, oxitetraciclina, clortetraciclina y doxiciclina, que en conjunto alcanzaron un volumen total de importación de 647,6 toneladas, durante el período en estudio. De estas 647,6 toneladas, 616,7 toneladas correspondieron a oxitetraciclina, 29,8 toneladas correspondieron a clortetraciclina y solamente 1,1 toneladas correspondieron a doxiciclina (Tabla N°2).

La oxitetraciclina, de uso exclusivo en medicina veterinaria es la que tuvo el mayor volumen de importación de todas las tetraciclinas importadas al país tanto para medicina humana, como para medicina veterinaria, con una ligera disminución en la cantidad importada el año 2014 y una disminución aún mayor el año 2015, alcanzando su mínimo de 160,1 toneladas (gráfico N° 4). Según datos del Servicio Nacional de Pesca (SERNAPESCA) el año 2015 fueron utilizados en acuicultura 80,5 toneladas de oxitetraciclina (SERNAPESCA, 2015), habiendo una diferencia de 79,6 toneladas de oxitetraciclina que fue utilizada en otros sectores de la producción animal en

medicina veterinaria. En la tabla N°6 se expresan las cantidades de oxitetraciclina importada por laboratorio, mientras que en la tabla N°7 se ven las especies a las que destinan este medicamento. Los laboratorios que destinan oxitetraciclina a salmónidos son Centrovét, Veterquímica y Farma E/Aquacult y el año 2015 entre los tres, importaron el 98% de la oxitetraciclina (Gráfico N°10).

Las importaciones de clortetraciclina, fueron significativamente menores que la cantidad importada de oxitetraciclina durante el período en estudio. Sin embargo, es la segunda tetraciclina con mayor volumen de importación de todas las tetraciclinas importadas al país, tanto para medicina humana, como para medicina veterinaria. La clortetraciclina, también de uso exclusivo en medicina veterinaria, tuvo una tendencia inestable de importación, comenzando el año 2013 con 17,9 toneladas, disminuyendo el año 2014 con su menor volumen de importación siendo este de 3,9 toneladas, y aumentando nuevamente el año 2015 a 7,9 toneladas (ver gráfico N° 4). El porcentaje de variación promedio de las tetraciclinas importadas en el período 2012-2015 para ser utilizadas en medicina veterinaria fue de -9,5%, que nos indica que las importaciones de tetraciclinas disminuyó un 9,5% por año durante este período (Tabla N°2).

En la tabla N° 3 se presentan también los resultados del florfenicol, el único fenicol importado para medicina veterinaria, alcanzando un total de 1319,2 toneladas importadas al país en el período en estudio. Esta cantidad de 1.300.000 kilos de florfenicol es 471 veces mayor a lo importado para medicina humana. El florfenicol tuvo un volumen creciente de importación, siendo el año 2013 de 319,5 toneladas, el cual aumentó el año 2014 a 385,1 toneladas, alcanzando el año 2015 el mayor volumen de importación del período de estudio, siendo de 614,6 toneladas (ver gráfico N° 5). En la tabla N°4 se muestran las cantidades importadas de florfenicol ordenadas por laboratorio, siendo Centrovét, Veterquímica y Farma E/Aquacult., al igual que con oxitetraciclina, los mayores importadores de este medicamento, adquiriendo en este período el 55%, 26% y 17% respectivamente (Gráfico N°11). Según datos de SERNAPESCA, 447 toneladas de florfenicol fueron utilizadas en acuicultura el año 2015 (SERNAPESCA, 2015). Si consideramos que estos datos reflejan exactamente lo que se ha utilizado en acuicultura, podríamos inferir que al menos el 73% del florfenicol importado para medicina veterinaria se utilizó únicamente en el cultivo de salmónes. El 27% restante podría estar siendo utilizado en otras áreas del cultivo de animales, tales como pollos, cerdos o bovinos o bien siendo utilizado en acuicultura y no registrado en la información de SERNAPESCA (Tabla N° 5). El porcentaje de

variación promedio del florfenicol fue de 30,5% en el período 2012-2015, lo que nos indica que las importaciones de florfenicol aumentaron en promedio un 30% por año (Tabla N°3).

6.2.3 Datos totales de tetraciclinas y fenicoles importados al país, según base de datos Datasur, durante el período 2013-2015.

La importación de tetraciclinas, en conjunto, alcanzó las 657,5 toneladas durante el período 2013-2015. Se observa en la tabla N°2, que las importaciones totales de tetraciclinas en Chile disminuyeron en el período comprendido entre el año 2013 y el 2015, teniendo el 2013 el mayor volumen de importación con 252,6 toneladas y el año 2015 teniendo el menor volumen de importación con 170,3 toneladas.

La tetraciclina que alcanzó el mayor volumen de importación durante el período en estudio fue la oxitetraciclina, con 616,7 toneladas, que correspondió al 94% de todas las importaciones de tetraciclinas al país. La tetraciclina que ocupó el segundo lugar en volumen de importación fue clortetraciclina, también de uso exclusivo en medicina veterinaria, alcanzando un total de 29,8 toneladas, que correspondió al 4,5% del total de importaciones de tetraciclinas al país (ver gráfico N° 4).

Las importaciones de oxitetraciclina y clortetraciclina, ambos antibióticos de uso exclusivo en medicina veterinaria, superaron ampliamente a la tetraciclina, doxiciclina, minociclina, limeciclina y tigeiclina, importadas para ser usadas en medicina humana, las que en conjunto sumaron sólo 8,7 toneladas durante el período 2013-2015. Es decir, las tetraciclinas importadas para medicina humana corresponden sólo al 1,3% del total de tetraciclinas importadas al país.

La tabla N° 3 muestra los dos fenicoles importados al país, cloranfenicol y florfenicol, que en conjunto, alcanzaron un volumen de importación de 1322,1 toneladas, durante el período 2013-2015. El fenicol que alcanzó el mayor volumen de importación durante el período en estudio fue el florfenicol, fármaco de uso exclusivo en medicina veterinaria, alcanzando un total de 1319,3 toneladas, que equivale al 99,8% del total de importaciones de fenicoles al país (Gráfico 5). Las importaciones de florfenicol, de uso exclusivo en medicina veterinaria, superaron ampliamente a las cantidades importadas de cloranfenicol usado en medicina humana.

Cabe señalar que cloranfenicol también es usado en medicina veterinaria, pero en cantidades muy inferiores con respecto a la usada en medicina humana. El total de importaciones de este principio activo durante el período en estudio fue muy inferior a las demás importaciones observadas, por lo que no se consideró en la presentación de los resultados.

El porcentaje de variación promedio de la importación de tetraciclinas para medicina veterinaria y medicina humana en el período 2012-2015 fue de -9,3%, esto nos indica que las importaciones de tetraciclinas disminuyeron en promedio un 9% por año (Tabla N° 2). El porcentaje de variación promedio de la importación de fenicoles para ambos sectores en el período 2012-2015 fue de 30,3%, indicándonos que las importaciones de fenicoles a Chile aumentaron en promedio un 30% por año (Tabla N° 3)

6.3 Comparación de los datos obtenidos de las tetraciclinas y fenicoles importados para medicina humana, según base de datos Datasur, con los datos de tetraciclinas y fenicoles autorizados para uso y disposición por el Instituto de Salud Pública de Chile durante el período 2013-2015.

En el gráfico N° 6 se representa la comparación entre las toneladas de tetraciclinas importadas y las autorizadas para uso y disposición en medicina humana, obtenidas de la base de datos Datasur y en el ISP, respectivamente. Al comparar las cantidades de tetraciclinas para medicina humana, obtenidas en ambas fuentes, se observa que hay una correlación entre las cantidades que se importaron al país y las cantidades de tetraciclinas que se autorizaron para uso y disposición por el ISP. Las cantidades obtenidas en ambas fuentes de información tuvieron pequeñas diferencias entre lo importado y lo autorizado entre los años 2013 y 2015. Esto se puede deber a que hubo autorizaciones de tetraciclina como producto terminado que no se pudo encontrar en Datasur y si bien teníamos la autorización de uso y disposición era imposible calcular la cantidad de principio activo para cada una, ya que no teníamos información de dosificación ni presentación de esas autorizaciones por lo que no fueron consideradas en el valor total de las tetraciclinas autorizadas por el ISP. En el período en estudio se importó un total de 10 toneladas y se autorizó para uso en medicina humana un total de 10,97 toneladas, vale decir que se autorizó el 100% de lo que se importó, durante los años 2013-2015. Al realizar un análisis por año de los resultados obtenidos de las importaciones v/s autorizaciones, estos muestran que en el

año 2013 se importó un total de 3,7 toneladas y se autorizó un total de 4,2 toneladas de tetraciclinas para uso humano. La diferencia muestra que lo autorizado superó en aproximadamente 0,5 toneladas lo importado. El año 2014 se importó un total de 4 toneladas y se autorizó un total de 4,4 toneladas de tetraciclinas, nuevamente lo autorizado superó a lo importado. En el año 2015 se importó un total 2,3 toneladas y se autorizó un total 2,4 toneladas, mostrando el mismo comportamiento que los años anteriores.

El gráfico N° 7, representa la comparación entre las toneladas de cloranfenicol importado y autorizado para uso y disposición en medicina humana, obtenidas desde la base de datos Datasur y el ISP, respectivamente. Al comparar las cantidades de cloranfenicol obtenidas en ambas fuentes, se encontró una correlación entre las cantidades importadas y las cantidades que se autorizaron para uso y disposición por el ISP, observándose ciertas diferencias. Durante el período en estudio se importó un total de 2,9 toneladas de cloranfenicol y se autorizó para uso en medicina humana un total de 2,3 toneladas, vale decir, se autorizó un 79% de lo importado en el período de estudio, según la información encontrada. El análisis por año muestra que el año 2013 se importó un total de 2,2 toneladas de cloranfenicol y se autorizó un total de 1,9 toneladas. La diferencia muestra que lo importado superó en 0,34 toneladas lo autorizado por el ISP. El año 2014 se importó un total de 0,5 toneladas y se autorizó un total de 0,36 toneladas de cloranfenicol, la diferencia muestra que lo importado superó en 0,14 toneladas lo autorizado por el ISP. El año 2015 se importó un total de 0,15 toneladas y se autorizó un total de 0,05 toneladas de cloranfenicol, donde nuevamente lo importado superó lo autorizado. Estas diferencias se pueden deber a que existe un desfase, autorizándose importaciones de un año el año siguiente.

6.4 Comparación de las toneladas de tetraciclinas y de los fenicoles importados para medicina humana y para medicina veterinaria, según la base de datos Datasur, durante el período 2013-2015

El gráfico N° 8 representa las toneladas totales de tetraciclinas importadas para uso en medicina humana (tetraciclina, doxiciclina, minociclina, limeciclina y tigeciclina) que alcanzaron la cantidad de 10 toneladas, y para medicina veterinaria (oxitetraciclina, clortetraciclina y doxiciclina) alcanzaron la cantidad de 647,6 toneladas importadas al país, durante el período en estudio. Siendo la cantidad importada para medicina veterinaria 64 veces mayor que la cantidad

importada para medicina humana. Al realizar el análisis por año, se encontró que el año 2013 se importó para medicina humana 3,7 toneladas y se importó 248,9 toneladas de tetraciclinas para medicina veterinaria. El año 2014 se importó 4 toneladas de tetraciclinas para medicina humana y 230,6 toneladas de tetraciclinas destinadas a medicina veterinaria. El año 2015 se importó 2,3 toneladas de tetraciclinas para medicina humana y 168 toneladas de tetraciclinas destinadas para medicina veterinaria. Si bien los resultados muestran una disminución en la cantidad importada para medicina veterinaria, ésta sigue siendo considerablemente mayor que la cantidad importada para medicina humana.

El gráfico N° 9 ilustra las toneladas totales de fenicoles importados para medicina humana, cloranfenicol el cual alcanzó un total de 2,9 toneladas y para medicina veterinaria, florfenicol el cual alcanzó la cantidad de 1319,3 toneladas, durante el período en estudio, siendo la cantidad de fenicoles importada para medicina veterinaria 457 veces mayor que la cantidad de fenicoles importada para medicina humana. Los resultados del análisis por año, muestran que durante el año 2013 se importó 2,2 toneladas de cloranfenicol para medicina humana y 319,5 toneladas de florfenicol para medicina veterinaria. El año 2014 se importó 0,5 toneladas de fenicoles para medicina humana y 385,1 toneladas de fenicoles para uso en medicina veterinaria. El año 2015 se importó 0,15 toneladas de fenicoles para ser utilizadas en medicina humana y 614,6 toneladas destinadas a uso en medicina veterinaria. Estos resultados muestran claramente una disminución de las importaciones para medicina humana, mientras que para las cantidades importadas para ser utilizadas en medicina veterinaria observamos un aumento sostenido.

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

6.5 Limitaciones del Presente Estudio

Desde la base de datos Datasur se obtienen los kilos netos de un principio activo importado a granel o como producto terminado, para medicina humana o para medicina veterinaria. Sin embargo, dentro del área veterinaria, con esta información no es siempre posible determinar para cuál especie en particular será destinado el medicamento. Para cumplir con los objetivos de este estudio, tal circunstancia limita el conocimiento exacto del volumen de antibióticos empleado en un sector específico de la producción animal. Además en varias situaciones se encontró que la información en la base de datos estaba mal ingresada, ya sea al haber ingresado un antibiótico como un antiparasitario, al haber ingresado mal el nombre o simplemente por la falta de información al ingresar simplemente un antibiótico como “Antibiótico de uso veterinario” sin otro detalle que nos permita determinar de qué medicamento se trataba.

En Chile, el SAG es la Unidad Técnica encargada de otorgar los registros de los medicamentos de uso veterinario a los laboratorios farmacéuticos. Este registro autoriza para el uso y disposición de estos antimicrobianos para cada especie en particular. Es posible entonces, que un mismo principio activo tenga registro para una especie o para más de una de las siguientes especies de producción de alimento: bovinos, ovinos, caprinos, cerdos, aves y salmónidos. Tal es el caso del florfenicol y la oxitetraciclina, los cuales son usados en grandes cantidades en el sector acuícola y en otros sectores de la producción animal. En otros estudios ha sido posible obtener aproximadamente la cantidad utilizada de florfenicol y oxitetraciclina para cada una de estas especies realizando ésta correlación de los datos obtenidos de las importaciones y las autorizaciones de uso y disposición facilitadas por el SAG. Lamentablemente al realizar la solicitud de información mediante ley de transparencia, el SAG se negó a entregarla. En consecuencia fue imposible para este estudio informar la cantidad de antimicrobianos para ser usada en cada especie animal, solo aproximaciones. Por lo anterior, sólo se informa la cantidad importada por cada laboratorio e informar a que especies se destinan sus medicamentos. Como se indica en la tabla N° 4, el laboratorio Centrovvet importó la mayor cantidad de florfenicol en el período en estudio, siendo la importación de 2013 de 228,5 toneladas, el año 2014 de 190 toneladas y el año 2015 de 317,6 toneladas, correspondiendo al 71%, 49% y 51% de las importaciones totales de florfenicol los años 2013, 2014 y 2015, respectivamente. Como se indica

en la tabla N°5, el laboratorio Centrovét tiene registrado este medicamento para ser usado en el tratamiento de enfermedades en pollos, cerdos, bovinos y salmónidos. Esta situación deja en clara limitación a la información a la que finalmente es posible acceder y a la vez determinar, poniendo de manifiesto la necesidad imperiosa de que la legislación chilena obligue a los productores a informar cuanto utilizan en cada especie de producción animal, y seguir ejemplos de países como Dinamarca que emite reportes anuales de vigilancia del consumo de antimicrobianos y resistencia en bacteria de animales, alimentos y humanos (Danmap, 2016). En las tablas N° 4, 5, 6 y N° 7 y en los gráficos N° 10 y N° 11, se puede observar en más detalle las importaciones por laboratorio de oxitetraciclina y florfenicol.

6.6 Riesgo del uso de antimicrobianos y recomendaciones para disminuir sus consecuencias para la salud pública y el medio ambiente.

Las recomendaciones internacionales establecen que los fármacos antimicrobianos usados en el hombre no deben tener relación química estructural alguna con aquellos antibacterianos usados en los animales. Como por ejemplo, en Alemania, tal recomendación es una norma y ya es motivo de reglamentación en la mayoría de los países que constituyen la Unión Europea. Por los datos que emergen de este estudio, se puede asegurar que esto no ocurre en nuestro país, a pesar de que estas recomendaciones han surgido también de estudios realizados en el año 2002, 2006 y 2009 (Millanao, 2002; Barrientos, 2006; Gómez, 2009)

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. Para ello, a continuación se da a conocer una síntesis de los riesgos del uso indiscriminado de los antibacterianos, otorgando entre ellos una especial atención a las tetraciclinas y fenicoles.

- 1.- La resistencia de las bacterias a los antimicrobianos y su gran incremento en la actualidad, es considerada por la OMS, la crisis emergente más preocupante de la salud pública del mundo, además de ser el mayor desafío del siglo XXI.
- 2.- Se ha establecido que el uso masivo de antibacterianos trae como consecuencia el desarrollo de bacterias resistentes, A nuestro juicio lo que puede denominarse un testimonio histórico, el cual establece que “donde quiera que se usen antibacterianos y el grado de

persistencia de su uso, determina siempre, invariablemente, que aumente la resistencia de las bacterias a ellos”.

3.- Diversos grupos científicos en el mundo han demostrado que el uso de agentes antibacterianos en animales productores de alimento, tiene un efecto nocivo en la salud pública.

4.- Muchos de los antibacterianos usados en producción animal y en general en medicina veterinaria, son los mismos o están relacionados estructuralmente a aquellos antimicrobianos usados en medicina humana. Tal es el caso de las tetraciclinas y fenicoles en nuestro país, como por ejemplo la doxiciclina, que es utilizada tanto en medicina humana como en medicina veterinaria.

5.- Atendiendo todos los puntos citados anteriormente, y tomando en consideración aquellas sugerencias destinadas a reducir los riesgos para la salud pública y para el medio ambiente, se destacan aquellas características del antibacteriano ideal para ser usado en los distintos sectores de medicina veterinaria.

a.- El compuesto antibacteriano debe ser rápidamente biotransformado a compuestos inactivos biológicamente y no tóxicos.

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

c.- No debe presentar resistencia cruzada con otros grupos de fármacos antimicrobianos. Idealmente deben ser desde un punto de vista químico estructural, absolutamente diferentes. Esta situación no ocurre en nuestro país y este estudio pone de manifiesto que tanto la oxitetraciclina, como la clortetraciclina, ambas de uso exclusivo en medicina veterinaria, están relacionadas estructuralmente con las tetraciclinas de uso en medicina humana. Lo mismo ocurre con el florfenicol, el cual es de uso exclusivo para medicina veterinaria, está relacionado estructuralmente con el tianfenicol y por lo tanto el cloranfenicol.

d.- No deben ser de importancia médica. Con ello se resguarda y protege el arsenal farmacológico requerido para tratar las infecciones en el hombre. Este punto es de mayor

relevancia, ya que los antimicrobianos, como por ejemplo, las fluoroquinolonas son de gran utilidad e importancia médica y a pesar de los antecedentes que existen, algunos países, han aprobado estos fármacos para su empleo en medicina veterinaria en producción animal. Un ejemplo de esto es nuestro país, información evidenciada en dos estudios anteriores (Millanao, 2002, Barrientos, 2006).

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

- 1.- Prohibir el uso de agentes antibacterianos en otras áreas que no sea medicina humana, sobre todo para aquellos compuestos que son salvadores de vidas y que son última alternativa en el tratamiento de infecciones del hombre.
- 2.- Una alternativa a la propuesta anterior, es el uso prudente de los antibacterianos en tela de juicio y que ellos sean prescritos por profesionales altamente especializados en las áreas donde se empleen antimicrobianos, circunstancia que puede ser regulada y controlada por una sola institución en el país, el Instituto de Salud Pública de Chile, y esencialmente con las respectivas asociaciones acreditadas de médicos veterinarios especialistas en producción agropecuarias y acuícola.
- 3.- Generar información del uso de antimicrobianos, como las del presente estudio, y relacionarlas con los patrones de resistencia a antibacterianos en diversos ecosistemas, con el fin de estimular la vigilancia farmacológica y microbiológica para lograr contener y reducir la resistencia bacteriana. Siendo consecuente con las acciones que el Ministerio de Salud (MINSAL) ha emprendido y desarrollado los últimos años con el objetivo de promover un uso racional de los antibacterianos. Es inadmisibles que en Chile pueda llegarse a privilegiar intereses económicos por sobre los intereses de la salud pública del país, y que estas conductas nos lleven en un futuro cercano a perder armas terapéuticas de indudable valor, reduciéndose así el cada vez más escaso arsenal farmacológico del que disponemos hoy en día para enfrentar las enfermedades infecciosas que afectan al hombre.

A la luz de los resultados presentados, se reitera el 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 solo una institución en Chile es responsable del registro control y regulación de los antibacterianos, función que debe corresponder al ISP.

Antes de finalizar me cabe expresar una especial satisfacción, por cuanto el presente trabajo responde en una significativa medida las recomendaciones de la OMS, en su documento “*Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance*” (WHO, 2001), en el sentido de obtener con rigor científico información especializada respecto de los antibacterianos, en los siguientes aspectos: conocimiento del tipo de moléculas, de las cantidades importadas a escala nacional para medicina humana y veterinaria, así como también los sitios de uso y ecosistemas impactados. Queda pendiente la obtención de la información, concerniente a dosis y esquemas de tratamiento terapéutico, volumen de uso profiláctico y la vigilancia de la resistencia. Toda esta información a la fecha es de difícil acceso o no se realiza y en algunos sectores de uso excesivo, inadecuado y en ningún caso validado científicamente. Lo que las autoridades de la salud no pueden desconocer ni menos soslayar, es la evidencia sólida e histórica que ha demostrado, desde el descubrimiento de los antibióticos, que en todos los ambientes donde se utilizan agentes antibacterianos emerge la resistencia, y la persistencia de su uso, se traduce en un continuo incremento de la resistencia, por cuanto las bacterias continúan respondiendo con múltiples y nuevos mecanismos de resistencia con los cuales evaden la acción antimicrobiana.

7. CONCLUSIONES

Del presente estudio se concluye:

1. Entre 2013 y 2015, las tetraciclinas y fenicoles importados para veterinaria superaron en 64 y 457 veces, a lo importado para medicina humana, respectivamente, siendo la hipótesis del estudio verdadera.
2. Las tetraciclinas importadas para uso veterinario fueron oxitetraciclina, clortetraciclina y doxiciclina y las importadas para medicina humana fueron, doxiciclina, tetraciclina, minociclina, limeciclina y tigeclina. Los fenicoles importados para medicina veterinaria y medicina humana fueron florfenicol y cloranfenicol, respectivamente.
3. Desde 2013 a 2015 el ISP autorizó el 100% de las tetraciclinas y el 79% de los fenicoles importados, garantizando la seguridad y eficacia, siendo estos elaborados con los más altos estándares de calidad de la industria internacional. Las cantidades autorizadas para uso y disposición para medicina veterinaria no fueron entregados por el SAG. No cumpliendo con lo que se espera de una institución que tiene una responsabilidad equivalente a la del ISP.
4. Se importó 657,5 toneladas de tetraciclina en el período 2013-2015, siendo el 98,5% para uso veterinario y 1,5% para uso humano. Se importó 1.322,1 toneladas de fenicoles desde 2013 a 2015, correspondiendo el 99,8% para uso veterinario y 0,2% para uso humano.
5. Las tetraciclinas tuvieron un descenso en sus importaciones, por cuanto su porcentaje de variación promedio fue de -9% anual, a diferencia de los fenicoles, cuyo porcentaje de variación promedio fue de 30% anual.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Acar JF, Moulin G. (2012). Antimicrobial resistance : a complex issue pre-existence of antimicrobial resistance determinants. Origin of antimicrobial resistance determinants. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz*; 31(1):23–31
2. Acar JF, Moulin G, Page SW, Pastoret P. (2012). Antimicrobial resistance in animal and public health : introduction and classification of antimicrobial agents. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz*; 31(1):15–21.
3. AQUA (2016) a [Internet]. Noruega reduce al mínimo el uso de antibióticos en el salmón. [Ingreso el 20 de Marzo 2016]. Disponible en: <http://www.aqua.cl/2016/01/06/noruega-sigue-reduciendo-el-uso-de-antibioticos-en-su-industria-del-salmon/>
4. AQUA (2016) b [Internet]. Antibióticos salvan al salmón chileno pero podrían generar "súperbacterias". [Ingreso el 5 de Julio 2016]. Disponible en: <http://www.aqua.cl/2016/07/05/antibioticos-salvan-al-salmon-chileno-pero-podrian-generar-superbacterias/>
5. 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. *Escuela de Química y Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Austral de Chile.*
6. Becerra, G., Plascencia. A., Luévanos, A., Domínguez, M., & Hernández, I. (2009). Mecanismo de resistencia a antimicrobianos en bacterias. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología*, 29(2), 70–76.
7. Bravo, S., Dölz, H., Silva, M. T, Lagos, C., Millanao, A., & Urbina, M. (2005). Diagnóstico del uso de fármacos y otros productos químicos en la acuicultura. *Proyecto FIP 2003-28*, 24–38.
8. Briz, R. C. (2006). Retirada de los antibióticos promotores de crecimiento en la Unión Europea : Causas Y Consecuencias. *Dpto. de Producción Animal y Ciencia de los Alimentos. Facultad de Veterinaria. Universidad de Zaragoza.*

9. Buschmann, A. H., Tomova, A., López, A., Maldonado, M. A., Henríquez, L. A., Ivanova, L., Moy, F., Godfrey, H. P., Cabella, F. C. (2012). Salmon aquaculture and antimicrobial resistance in the marine environment. *PLoS ONE*, 7(8), 26–28.
10. 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.
11. 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.
12. Cabello FC, Godfrey HP, Buschmann AH, Dölz HJ. Aquaculture as yet another environmental gateway to the development and globalisation of antimicrobial resistance. *Lancet Infectious Diseases*. 2016; 3099(16):10–6.
13. Cabrera, C. E., Gómez, R. F., & Zúñiga, A. E. (2007). La resistencia de bacterias a antibióticos, antisépticos y desinfectantes una manifestación de los mecanismos de supervivencia y adaptación. *Colombia Medica*, 38(2), 149–158.
14. Cabrera, R. (2008). Epidemiología y caracterización molecular de los mecanismos de resistencia a diversos agentes antimicrobianos en aislamientos clínicos de *Salmonella spp.* *Facultad de medicina, Universidad de Barcelona*.
15. Calvo, J., & Martínez-Martínez, L. (2009). Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica*, 27(1), 44–52.
16. Campos R. (2009). Evaluación del mecanismo de liberación del florfenicol a partir de una matriz de alimento balanceado usado en la salmonicultura. *Escuela de Química y Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Austral de Chile*.
17. Canale-Guerrero A, Chombo-Morales P, Ramírez-Cerda E, Feria-Velasco A. (2016). El resurgimiento de las Tetraciclinas. *e-Gnosis*, vol. 9, pp.1-6.
18. Cantabria, U. (2005). Estudio del Sector Acuícola. *Plan de acción internacional de la acuicultura española. Universidad de Cantabria*.
19. Chopra, I., & Roberts, M. (2001). Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 65(2), 232–260.

20. Chukwudi CU. (2016). Ribosomal RNA binding sites and the molecular mechanism of action of the Tetracyclines. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology.*
21. Davies J. (1994). Inactivation of Antibiotics and the Dissemination of Resistance Genes. *Science.* 264: 375–82.
22. Danmap (2016). [Internet]. Danmap.org. Disponible en: <http://danmap.org/Downloads/Reports.aspx> [Ingreso el 21 septiembre 2016]
23. Dölz, H. (1999). La resistencia de las bacterias patógenas a los antimicrobianos, un fenómeno que requiere una urgente atención. *Pharmakon Diciembre:* 14-21.
24. Fernández F, López J, Ponce L, Machado C. (2000) Resistencia bacteriana. *Rev Bras Med.* 57(10):1129–40.
25. Fernández-Alarcon, C., Miranda, C. D., Singer, R. S., López, Y., Rojas, R., Bello, H., González-Rocha, G. (2010). Detection of the floR gene in a diversity of florfenicol resistant gram-negative bacilli from freshwater salmon farms in Chile. *Zoonoses and Public Health,* 57(3), 181–188.
26. Fortt Z, A., Cabello C, F., & Buschmann R, 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.
27. Foye. (2012). *Foye's principles of medicinal chemistry. Journal of Chemical Information and Modeling* (Vol. 53).
28. Flórez (2008). Farmacología humana de Jesús Flórez. *Journal of Chemical Information and Modeling,* 53(9), 1689–1699.
29. Gaunt, P. S., Langston, C., Wrzesinski, C., Gao, D., Adams, P., Crouch, L., Sweeney, D., Endris R. (2012). Multidose pharmacokinetics of orally administered florfenicol in the channel catfish (*Ictalurus punctatus*). *J. vet. Pharmacol. Therap.* 502–6.
30. Gómez C S. (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. *Escuela de Química y Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Austral de Chile.*

31. Goodman & Gilman. (2006). *Las bases farmacológicas de la terapéutica. Journal of Chemical Information and Modeling. New york; Mcgraw-Hill.*
32. Gutiérrez K, Alfaro M, Granados F, Sánchez J, García F, Rodríguez C. (2010). Detección de tetraciclinas en nueve lotes de alimentos para cerdos, tilapias y pollos producidos en costa rica: incumplimiento de normativas y disconformidades con el etiquetado oficial de garantía. *Agron Costarric.* 34(2):145–51.
33. Hatosy SM, Martiny C. (2015). The Ocean as a Global Reservoir of antibiotic resistance genes. *Applied and Environmental Microbiology*; 81(21):7593–9.
34. Heuer OE, Kruse H, Grave K, Collignon P, Karunasagar I, Angulo FJ. (2009) Human health consequences of use of antimicrobial agents in aquaculture. *Food Safety* 49:11–6.
35. Instituto de Salud Pública (ISP) (2015). Consulta Productos Registrados. [online] Disponible en: <http://registrosanitario.ispch.gob.cl/> [Ingreso el 26 Octubre 2015].
36. Jara, M. A. (2007). Tetraciclinas: Un modelo de resistencia antimicrobiana. *Ciencias Veterinarias*, 49–55.
37. Lambert T. (2012). Antibiotics that affect the ribosome. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz*, 31(1):57–64.
38. Lang, K. S., Anderson, J. M., Schwarz, S., Williamson, L., Handelsman, J., & Singer, R. S. (2010). Novel florfenicol and chloramphenicol resistance gene discovered in alaskan soil by using functional metagenomics. *Applied and Environmental Microbiology*, 76(15), 5321–5326.
39. Ledermann D, W. (2006). La historia de la penicilina y de su fabricación en Chile. *Revista Chilena de Infectología*, 23(2), 172–176.
40. Levy, S. (1998). The challenge of antibiotic resistance. *Sci Amer* 278 (3):32-9.
41. Lozano M, Arias D. (2008). Residuos de fármacos en alimentos de origen animal : panorama actual en Colombia. *Revista colombiana de Ciencias Pecuarias*, 121–135.
42. Marchetti, M. L. (2013). Control de la antibióticorresistencia en *Escherichia coli*. *Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de la Plata*, 54-60
43. Martínez, N. (2007). Virulencia, resistencia y elementos genéticos móviles en serotipos no prevalentes de *Salmonella* entérica. *Departamento de Biología Funcional, Universidad de Oviedo*. 202.

44. Massoc P, A. (2008). Enfermedades asociadas a los alimentos. *Revista Chilena de Infectología*, 25(5), 395–397.
45. Meunier, D., Jouy, E., Lazizzera, C., Doublet, B., Kobisch, M., Cloekaert, A., & Madec, J. Y. (2010). Plasmid-borne florfenicol and ceftiofur resistance encoded by the floR and blaCMY-2 genes in *Escherichia coli* isolates from diseased cattle in France. *Journal of Medical Microbiology*, 59(4), 467–471.
46. 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. *Escuela de Química y Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Austral de Chile*.
47. Millanao B, A., Barrientos H, M., Gómez C, C., Tomova, A., Buschmann, A., Dölz, H., & Cabello, F. C. (2011). Injudicious and excessive use of antibiotics: public health and salmon aquaculture in Chile. *Revista Médica de Chile*, 139(1), 107–118.
48. Miller, R. A. (2007). Development of standardized antimicrobial susceptibility testing methods and aeromonas salmonicida epidemiologic cutoff values for antimicrobial agents used in aquaculture. Dissertation submitted to the *Faculty of Graduate School of the University of Maryland, College Park*, in partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Philosophy. 1–139
49. Miranda, C. D., & Rojas, R. (2007). Occurrence of florfenicol resistance in bacteria associated with two Chilean salmon farms with different history of antibacterial usage. *Aquaculture*, 266(1-4), 39–46.
50. Miranda, C. D., Rojas, R., Abarca, A., & Hurtado, L. (2013). Effect of florfenicol and oxytetracycline treatments on the intensive larval culture of the Chilean scallop *Argopecten purpuratus* (Lamarck, 1819). *Aquaculture Research*, 45(1), 16–30.
51. Mosquito, S., Ruiz, J., & Ochoa, T. J. (2011). Molecular mechanisms of antibiotic resistance in *Escherichia coli* associated diarrhea. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 28(4), 9–11.
52. Nikaido H. (2003). Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited. *Microbiol Mol Biol Rev*. 67 (4):593–656.

53. Padgett D, Luque MT, Maribel Rivera D, Galindo C, Zepeda LM, Hernández A. Luz. (2011). Resistencia antimicrobiana en bacterias aisladas en el instituto hondureño de seguridad social. *Rev. Med. Hondur*, 79 (3):117–21.
54. Oróstegui M. (1999). Estructura comunitaria y respuesta a antibacterianos de bacterias Gram negativas aisladas desde una columna de agua y del sedimento en un centro de cultivo de salmones. Tesis, *Escuela Biología Marina, Facultad de Ciencias. Universidad Austral de Chile, Valdivia*.
55. Pérez-Cano HJ, Robles-Contreras A. (2013). Aspectos básicos de los mecanismos de resistencia bacteriana. *Rev. Med. MD*, 4(04):186–91.
56. SALMONCHILE (2016) [Internet]. Salmonchile.cl. 2016 Disponible en: <http://www.salmonchile.cl/es/produccion.php>. [Ingreso el 20 Junio 2016].
57. Sapkota, A., Sapkota, A. R., Kucharski, M., Burke, J., Mckenzie, S., Walker, P., & Lawrence, R. (2008). Aquaculture practices and potential human health risks: Current knowledge and future priorities. *Environment International*, 34(8), 1215–1226.
58. Servicio Agrícola Y Ganadero (SAG) (2015). [online] Disponible en: http://medicamentos.sag.gob.cl/ConsultaUsrPublico/BusquedaMedicamentos_1.asp [Ingreso el 26 Octubre 2015].
59. SERNAPESCA. (2015). Informe sobre el uso de antimicrobianos 2015. Disponible en: http://www.sernapesca.cl/presentaciones/Comunicaciones/Informe_Sobre_Uso_de_Antimicrobianos_2015.pdf [Ingreso el 27 Julio 2016].
60. Schwarz, S., Kehrenberg, C., Doublet, B., & Clockaert, A. (2004). Molecular basis of bacterial resistance to chloramphenicol and florfenicol. *FEMS Microbiology Reviews*, 28(5), 519–542.
61. Shen, J., Wu, B., Xia, C., Du, X., Cao, X. (2006). Influence of anti-FloR antibody on florfenicol accumulation in florfenicol-resistant *Escherichia coli* and enzyme-linked immunosorbent assay for detection of florfenicol-resistant *E. coli* isolates. *Journal of Clinical Microbiology*, 44(2), 378–382.
62. Silley P, Simjee S, Schwarz S. (2012). Surveillance and monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic Surveillance and monitoring Methodologies of antimicrobial. *Rev. Sci. Off. Int. Epiz.* 31(1):105–20.

63. Suárez G, Nathans D. (1965). Inhibition of aminoacyl- sRNA binding to ribosomes by tetracyclines. *Biochem Biophys Res Commun.* 18(5):743–50.
64. Tafur, D., & Villegas, V. (2008). Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. *Asociación Colombiana de infectología*, 12(3), 217–226.
65. Treves-Brown K. M. (2000). Applied Fish Farmacology. *Aquaculture Series*.
66. United States Pharmacopeia (USP). (2003). TETRACYCLINES Veterinary — Systemic, 1–51.
67. United States Pharmacopeia (USP). (2007). FLORFENICOL (Veterinary — Systemic) Pharmacology / Pharmacokinetics. *The United States Pharmacopeial Convention*, 1–6.
68. Vicente D. (2010). Tetraciclina, sulfamidas y metronidazol. *Enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica.* 28(2):122–30.
69. Velázquez (2008). Farmacología básica y clínica. *Madrid. Editorial Médica Panamericana.* 825–840.
70. White, D. G., Hudson, C., Maurer, J. J., Ayers, S., Zhao, S., Lee, M. D., Sherwood, J. (2000). Characterization of chloramphenicol and florfenicol resistance in *Escherichia coli* associated with bovine diarrhea. *Journal of Clinical Microbiology*, 38(12), 4593–4598.
71. White House (2015). National action plan for combating antibiotic-resistant bacteria. 12–59.
72. World Health Organization (WHO). (2000). Global principles for the containment of antimicrobial resistance in animal intended for food. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16207e/s16207e.pdf> [Ingreso el 09 mayo 2016].
73. World Health Organization (WHO). (2001). WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance, 99. Disponible en http://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/en/EGlobal_Strat.pdf [Ingreso el 09 mayo 2016].
74. World Health Organization (WHO) (2006). Antimicrobial Use in Aquaculture and Antimicrobial Resistance. 1–107. Disponible en: ftp://ftp.fao.org/ag/agn/food/aquaculture_rep_13_16june2006.pdf [Ingreso el 10 mayo 2016]

75. World Health Organization (WHO) - FAO. (2008). Resistencia a los antimicrobianos transferida por animales productores de alimentos. *Red Internacional de Autoridades En Materia de Inocuidad de Los Alimentos (INFOSAN)*, 1–6. Disponible en: http://www.who.int/foodsafety/fs_management/No_02_Antimicrobial_Mar08_ES.pdf
[Ingreso el 26 noviembre 2015]
76. World Health Organization (WHO) (2014). Antimicrobial resistance - Global Report on Surveillance. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1
[Ingreso el 28 junio 2016]

9. TABLAS

Tabla N°1: Toneladas de tetraciclinas y fenicoles autorizados para uso y disposición en Chile, para medicina humana por el ISP, desde 2013 a 2015.

AÑOS	2013 (ton)	2014 (ton)	2015 (ton)	Total Período 2013-2015 (ton)
Tetraciclinas				
Doxiciclina	0,51	1,12	0,89	2,52
Limeciclina	0,27	0,48	0,34	1,09
Minociclina	0,50	0,33	0,65	1,48
Tetraciclina	2,93	2,45	0,50	5,88
Tigeciclina	0,0000	0,0016	0,0014	0,0030
Total (ton)	4,21	4,37	2,38	10,97
Fenicoles				
Cloranfenicol	1,86	0,36	0,05	2,27

Tabla N°2: Toneladas de tetraciclinas importadas a granel a Chile para medicina humana y medicina veterinaria, por principio activo, porcentaje respecto al total de importaciones por año, porcentaje de variación de los períodos 2012-2013, 2013-2014, 2014-2015 y porcentaje de variación promedio, según base de datos Datasur, desde 2012 a 2015.

AÑOS	2012		2013		2014		2015		Total Período 2013-2015		PORCENTAJE DE VARIACIÓN (%V)			
	(ton)	%	(ton)	%	(ton)	%	(ton)	%	ton	%	%V	%V	%V	Promedio
M. Humana														
Doxiciclina	0,4	0,2%	0,3	0,1%	0,7	0,3%	0,8	0,5%	1,8	0,3%	-11,1%	124,1%	11,7%	41,5%
Tetraciclina	1,3	0,5%	2,6	1,0%	2,5	1,0%	0,5	0,3%	5,6	0,8%	102,3%	-6,8%	-79,6%	5,3%
Minociclina	0,2	0,1%	0,4	0,2%	0,3	0,1%	0,7	0,4%	1,4	0,2%	86,7%	-22,6%	100,0%	54,7%
Limeciclina	0,2	0,1%	0,3	0,1%	0,5	0,2%	0,4	0,2%	1,2	0,2%	81,2%	73,4%	-28,4%	42,1%
Tigeciclina	0,004	0,0%	0,0	0,0%	0,002	0,0%	0,0014	0,0%	0,003	0,0%	0,0%	0,0%	-15,8%	-5,3%
Total MH (ton)	2,1	0,9%	3,7	1,5%	4,0	1,7%	2,3	1,4%	10,0	1,5%	78,5%	9,3%	-42,1%	15,2%
M. Veterinaria														
Oxitetraciclina	235	99,1%	230,2	91,1%	226,4	96,5%	160,1	94,0%	616,7	93,8%	-2,1%	-1,6%	-29,3%	-11,0%
Clortetraciclina	0	0,0%	17,9	7,1%	3,9	1,7%	7,9	4,6%	29,8	4,5%	0,0%	-78,1%	101,1%	7,7%
Doxiciclina	0,04	0,0%	0,83	0,3%	0,26	0,1%	0,02	0,0%	1,1	0,2%	2125,1%	-69,0%	-93,1%	654,3%
Total MV (ton)	235,04	99,1%	248,9	98,5%	230,6	98,3%	168,0	98,6%	647,6	98,5%	5,9%	-7,4%	-27,2%	-9,5%
Total (ton)	237,1		252,6		234,6		170,3		657,5		6,5%	-7,1%	-27,4%	-9,3%

Tabla N° 3: Toneladas de fenicoles importados a granel en Chile para medicina humana y medicina veterinaria, por principio activo, porcentaje respecto al total de importaciones por año, porcentaje de variación de los períodos 2012-2013, 2013-2014, 2014-2015 y porcentaje de variación promedio, según base de datos Datasur, desde 2013 a 2015.

AÑOS	2012		2013		2014		2015		Total Período 2013-2015		PORCENTAJE DE VARIACIÓN (%V)			
	(ton)	%	(ton)	%	(ton)	%	(ton)	%	ton	%	2012-2013	2013-2014	2014-2015	Promedio
M. Humana														
Cloranfenicol	1,12	0,39%	2,23	0,69%	0,50	0,13%	0,15	0,02%	2,9	0,22%	99,3%	-77,4%	-69,9%	-16,0%
M. Veterinaria														
Florfenicol	286,95	99,61%	319,53	99,31%	385,10	99,87%	614,63	99,98%	1319,3	99,78%	11,4%	20,5%	59,6%	30,5%
Total (ton)	288,1		321,8		385,6		614,8		1322,1		11,7%	19,8%	59,4%	30,3%

Tabla N° 4: Toneladas de florfenicol importadas en medicina veterinaria por laboratorio importador, según base de datos Datasur, en el período 2013-2015.

	2013	2014	2015	Total 2013-2015
CENTROVET	228,5	190,0	317,6	736,13
VETERQUIMICA	36,0	128,0	187,0	351
CHEMIE	0,022	0	0	0,022
BAYER	0,005	0	0	0,005
FARMA E/AQUACULT	55,0	67	110	232
DRAG PHARMA	0,0	0,1	0,0	0,1
Total	319,5	385,1	614,6	1319,3

Tabla N° 5: Especies de destino del florfenicol, ordenados por laboratorio importador, según portal de registro de página WEB del SAG.

CENTROVET	VETERQUIMICA	CHEMIE	BAYER	FARMA E/AQUACULT	DRAG PHARMA
Pollos	Cerdos	Bovinos	Salmónidos	Salmónidos	NO INDICADO
Cerdos	Pollos broiler				
Bovinos	Salmónidos				
Salmónidos					

10. GRÁFICOS

Gráfico N° 1: Toneladas de tetraciclinas y fenicoles autorizadas para uso y disposición en Chile, para medicina humana, por el Instituto de Salud Pública, durante el período 2013-2015.

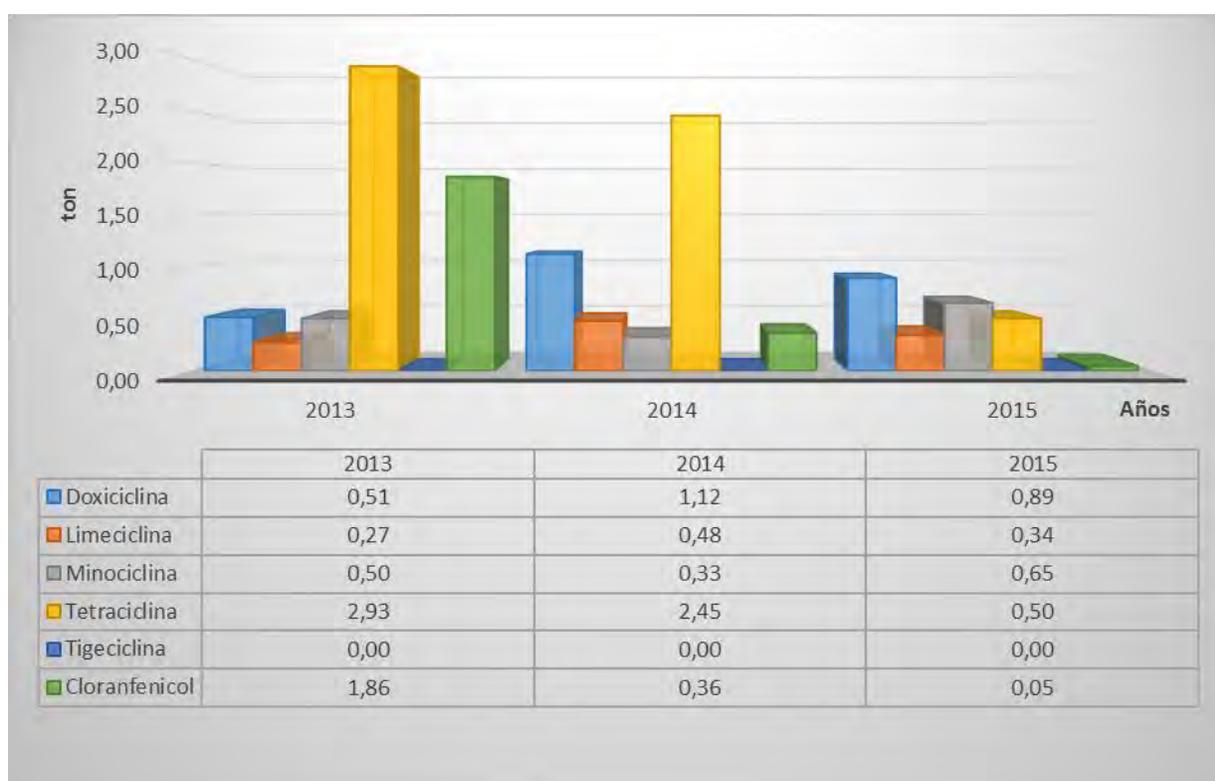


Gráfico N° 2: Toneladas de tetraciclinas importadas a Chile para medicina humana, según base de datos Datasur, durante el período 2013-2015.

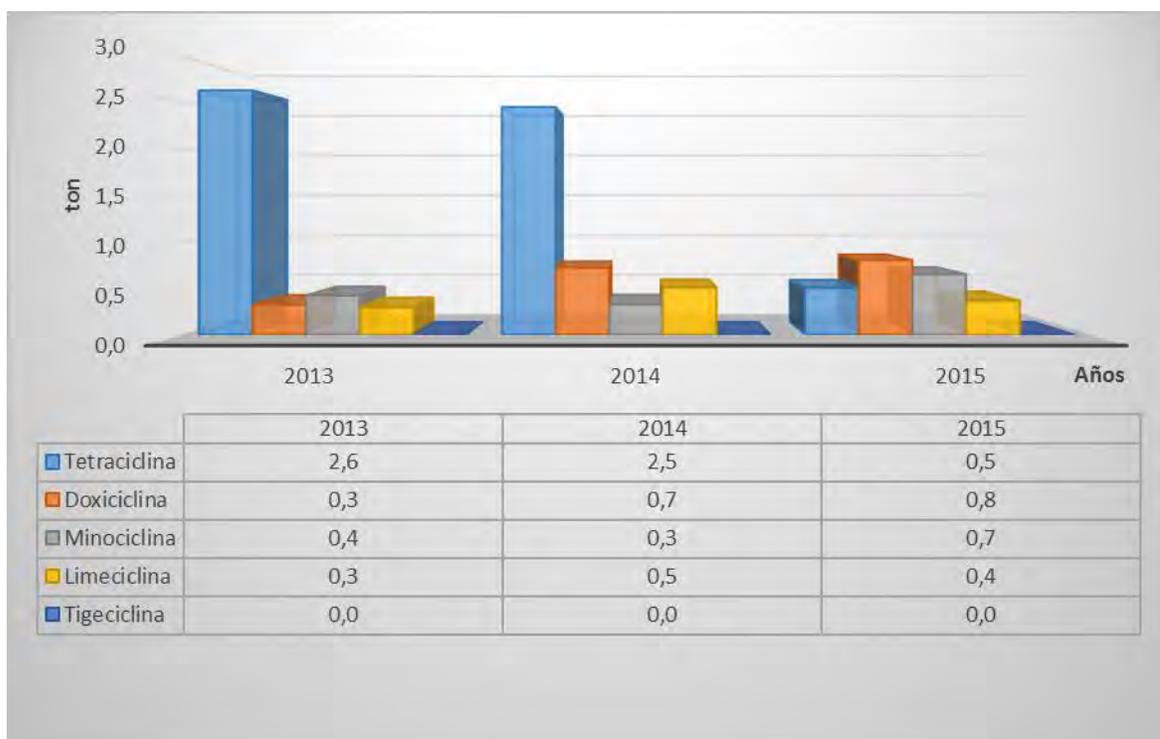


Gráfico N° 3: Toneladas de cloranfenicol importados a Chile para medicina humana, según base de datos Datasur, durante el período 2013-2015.

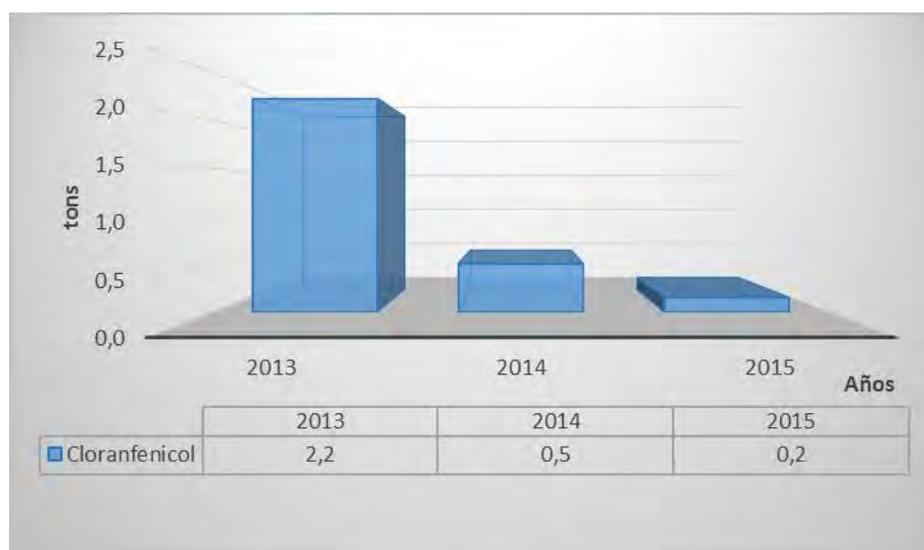


Gráfico N° 4: Toneladas de tetraciclinas importadas a Chile para medicina veterinaria, según base de datos Datasur, durante el período 2013-2015.

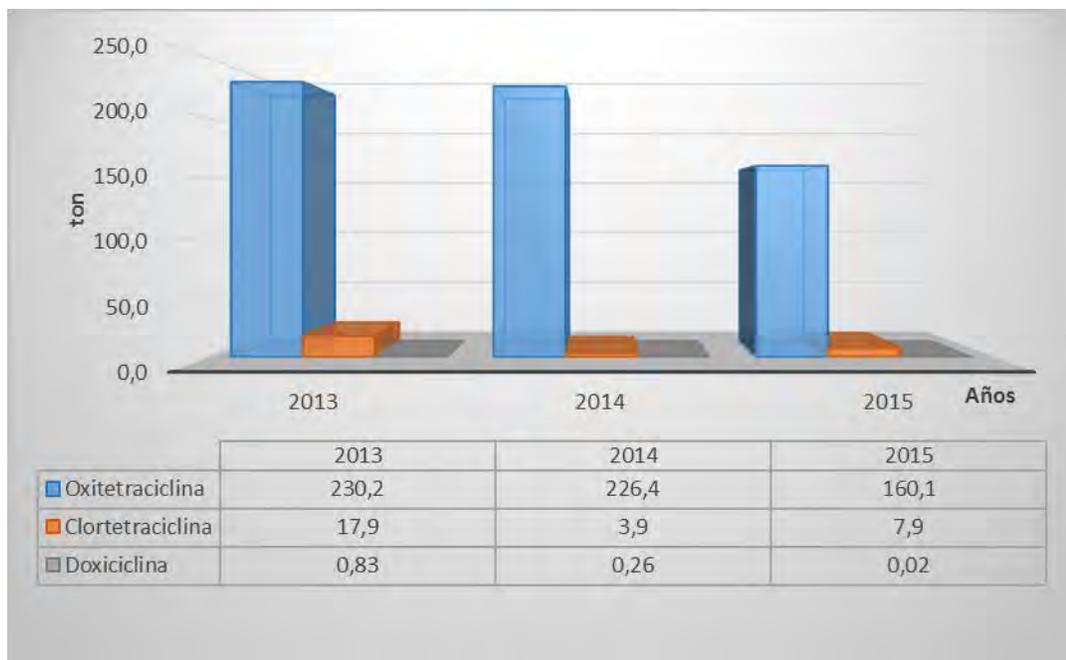


Gráfico N° 5: Toneladas de fenicoles importados a Chile para medicina veterinaria, según base de datos Datasur, durante el período 2013-2015.

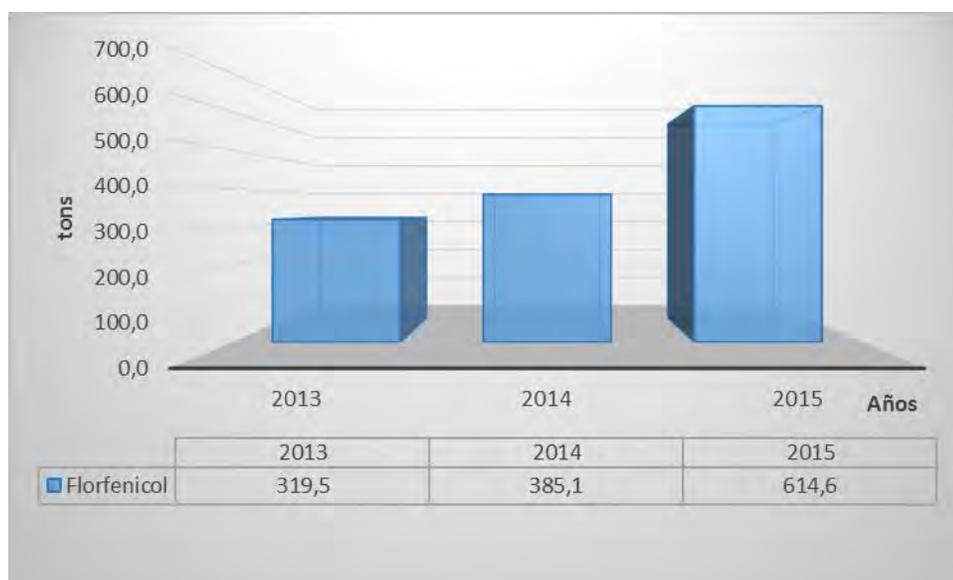


Gráfico N° 6: Comparación entre las toneladas de tetraciclinas importadas a granel para medicina humana, según base de datos Datasur y las toneladas de tetraciclina autorizadas para uso y disposición para medicina humana por el ISP, durante el período 2013-2015.



Tet MH I: Total de tetraciclinas importadas para medicina humana, según base de datos Datasur.

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

Gráfico N° 7: Comparación entre las toneladas de fenicoles importados a granel para medicina humana, según base de datos Datasur y las toneladas de fenicoles autorizados para uso y disposición en medicina humana por el ISP, durante el período 2013-2015.



CAF MH I: Total cloranfenicol importado para medicina humana, según base de datos Datasur, en el período 2013-2015.

CAF ISP: Total cloranfenicol autorizado para medicina humana, por el ISP, entre 2013 a 2015.

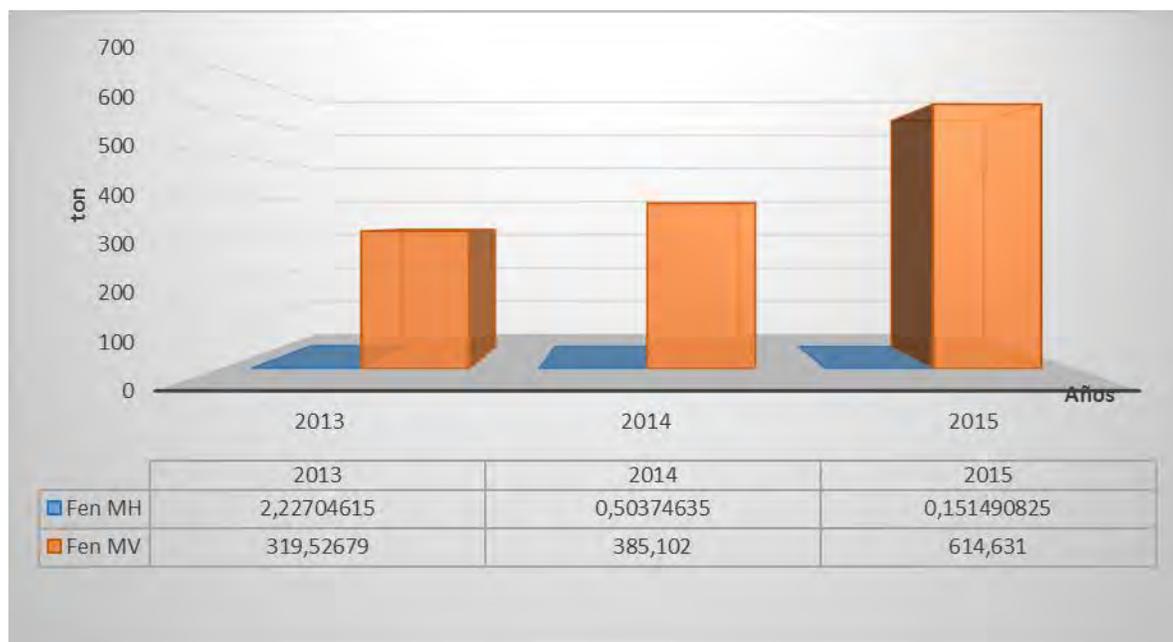
Gráfico N° 8: Toneladas totales de tetraciclina importadas a Chile para medicina humana y medicina veterinaria, según base de datos Datasur, en el período 2013-2015.



Tet MH: Doxiciclina, Tetraciclina, Minociclina, Limeciclina y Tigeciclina.

Tet MV: Oxitetraciclina, Clortetraciclina, Doxiciclina.

Gráfico N° 9: Toneladas totales de fenicoles importados a granel a Chile para medicina humana y medicina veterinaria, según base de datos Datasur, en el período 2013-2015.



Fen MH: Cloranfenicol.

Fen MV: Florfenicol.

Gráfico N° 10: Toneladas de oxitetraciclina importadas por laboratorios para ser usados en medicina veterinaria, según base de datos Datasur, durante el período 2013-2015.

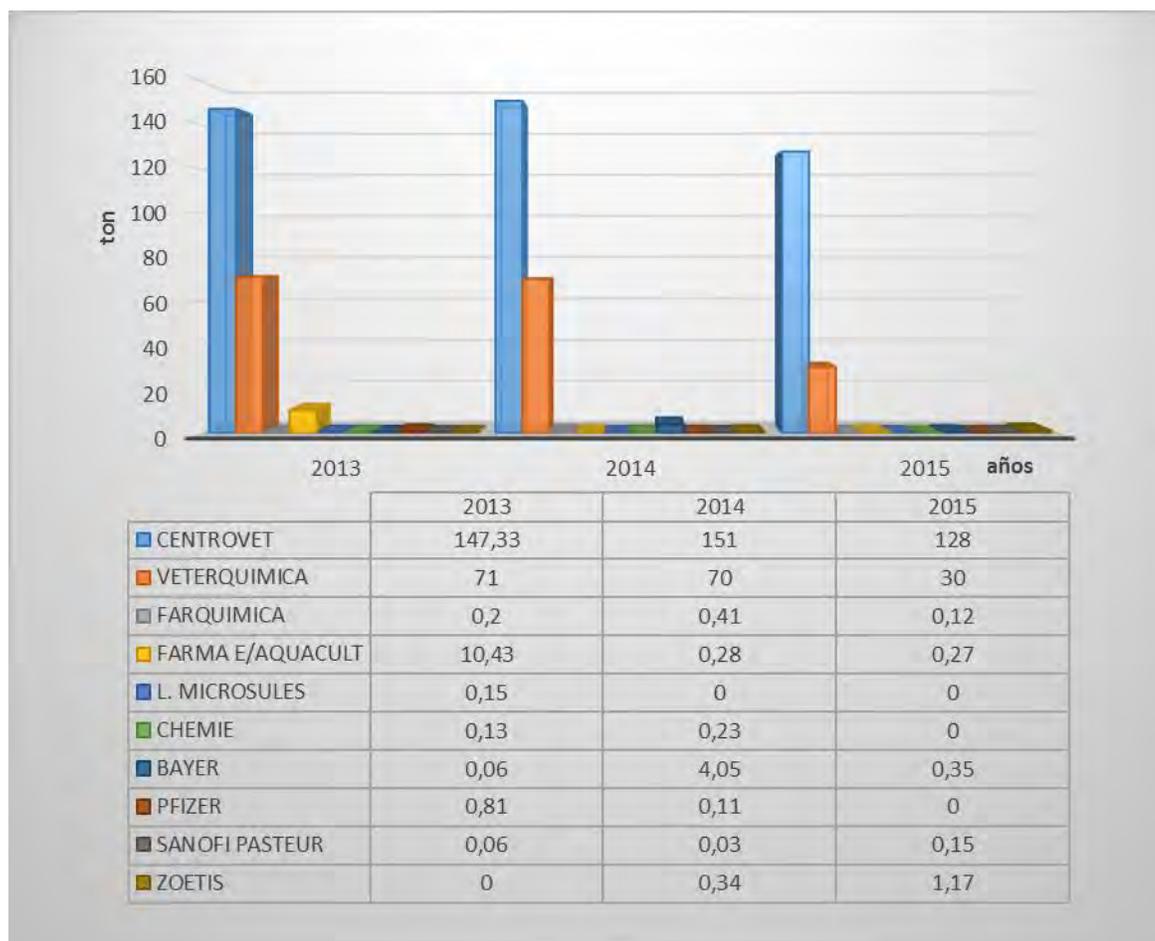
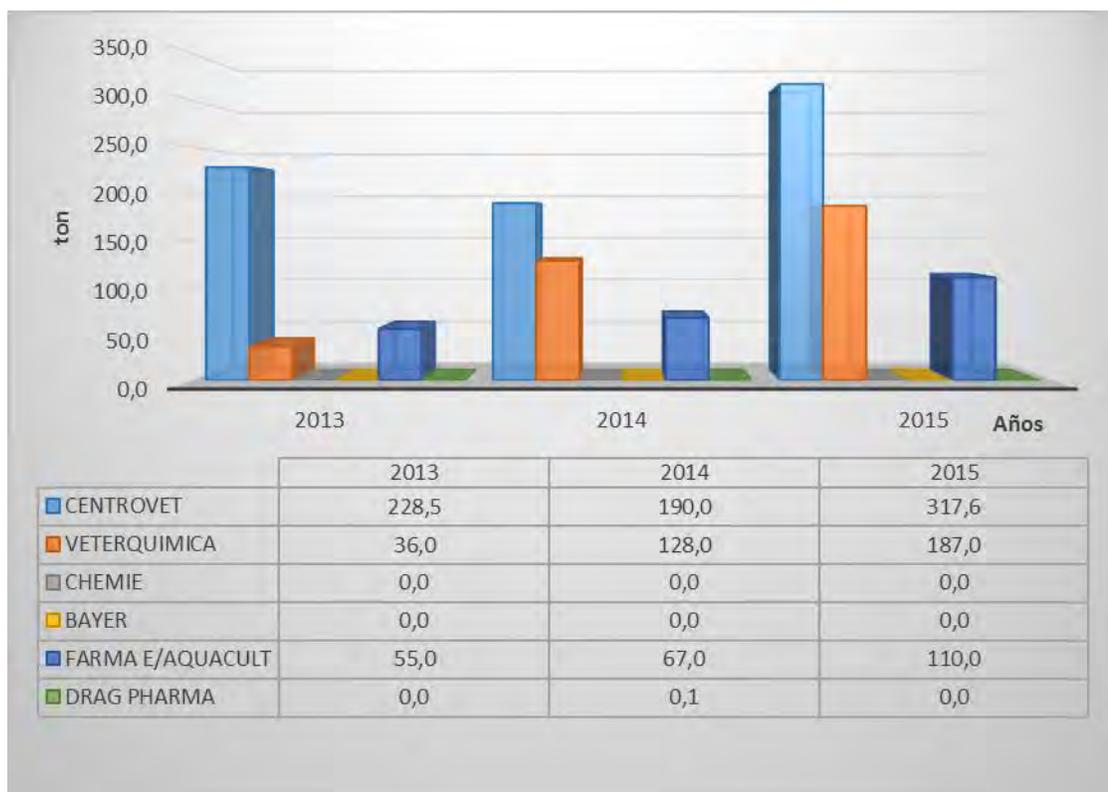


Gráfico N° 11: Toneladas de florfenicol importadas por laboratorios para ser usados en medicina veterinaria, según base de datos Datasur, durante el período 2013-2015.



11. FIGURAS

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

Fuente: Levy 1998.

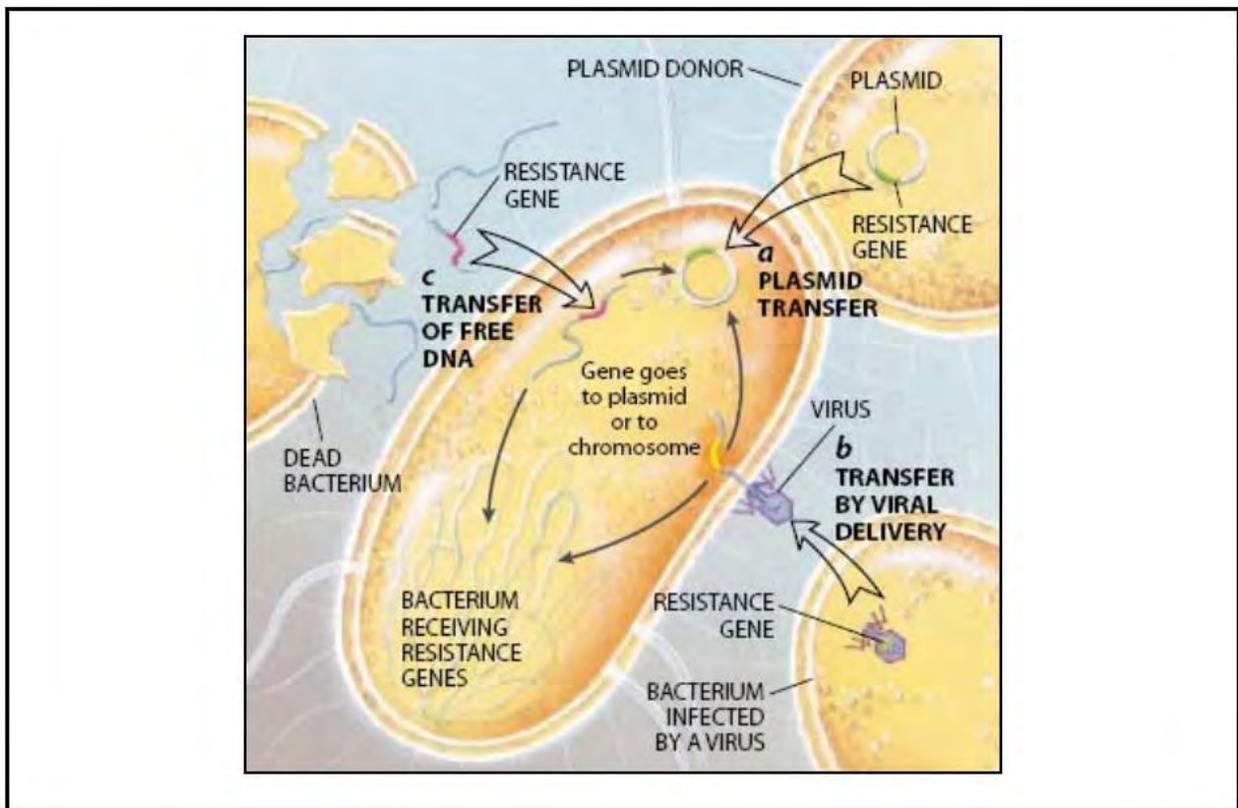


Figura N° 2: Estructura mínima que presenta actividad antibacteriana en una tetraciclina.

Fuente: Chopra y Roberts, 2001.

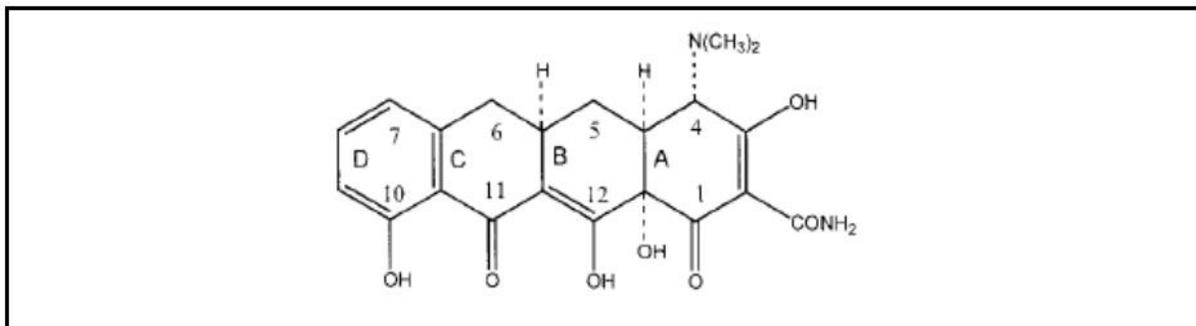


Figura N° 3: Genes que codifican los diferentes mecanismos de expresión de resistencia a las tetraciclinas.

Fuente: Mosquito *et al*, 2011.

Genes/ mecanismo de resistencia antibiótica
Bombas de eflujo
<i>tet (A), tet (B), tet (C), tet (D), tet (E), tet (G), tet (H), tet (I), tet (J), tet (Z), tet (K), tet (L), tet (V), tet (Y)</i>
<i>tet (30)¹, tet (31)¹</i>
<i>otr (B)², tcr3²</i>
<i>tetP (A)³</i>
Protección ribosomal
<i>tet (M), tet (O), tet (S), tet (W), tet (Q), tet (T)</i>
<i>otr (A)</i>
<i>tetP (B)³, te²</i>
Modificación enzimática
<i>tet (X)</i>
Mecanismos no descritos
<i>tet (U), otr (C)</i>

Adaptado de: Chopra 2001 ⁽²⁷⁾.

¹ Primeros genes con nomenclatura de números ⁽²⁹⁾.

² Genes que según la nomenclatura de Levy no cambiaron de nombre.

³ Genes que siempre se encuentran juntos, por lo que se cuentan como un solo gen.

Figura N° 4: Estructura química de la oxitetraciclina.

Fuente: Pubchem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

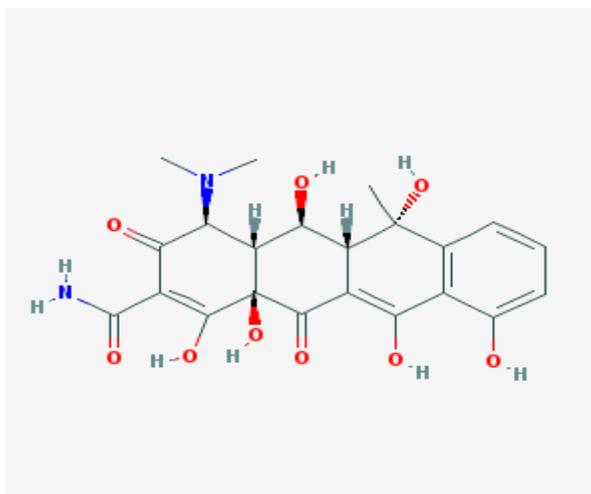


Figura N° 5: Inhibición de la síntesis de proteínas bacterianas por parte del cloranfenicol.

Fuente: Goodman & Gilman, 2006.

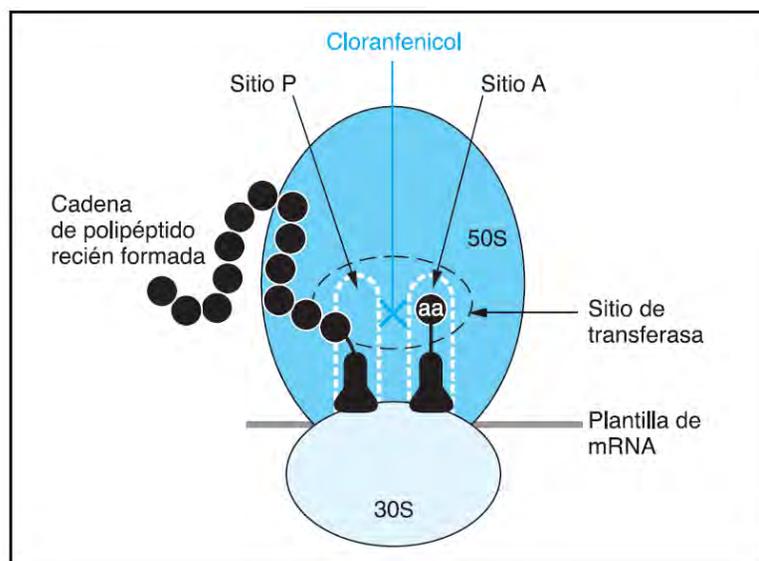


Figura N° 6: Estructura química del florfenicol.

Fuente: Pubchem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

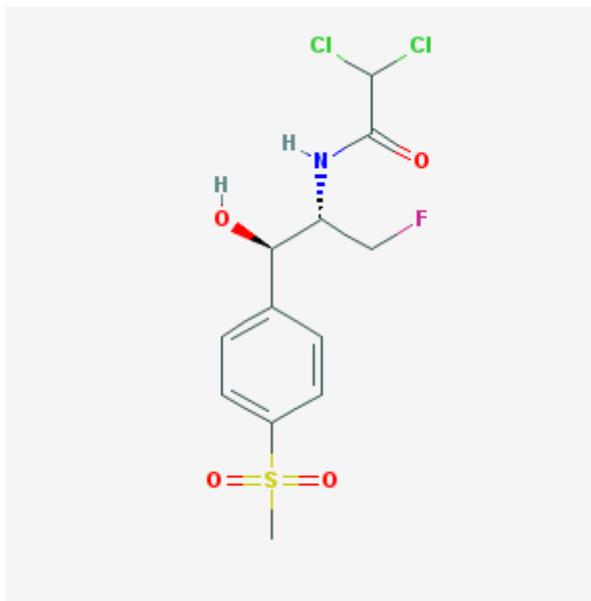


Figura N° 7: Sistemas de expulsión específicos que median resistencia a cloranfenicol y florfenicol.

Fuente: Schwarz *et al*, 2004.

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

12. ANEXOS.

Anexo N° I. Formulario para solicitar información mediante ley de transparencia (Ejemplo: ISP)

Organismo Regulado: **Instituto de Salud Pública (ISP)**

1. Selección de Organismo 2. Identificación solicitante y Solicitud 3. Avance de Estado

Identificación Solicitante y Solicitud

* Datos obligatorios
(op) Datos opcionales.

Datos Solicitante

* Tipo persona realiza solicitud: **Persona Natural**

* Nombre: **Claudio**

* Apellido Paterno: **Siegel**

(op) Apellido Materno: **Filie**

Dirección Solicitante

¿Con qué tipo de dirección quiere identificarse?
La dirección que ingrese será el medio para enviar las notificaciones y contactarnos con usted.

Selección: **Correo Electrónico**

* Email de contacto: **cd_siegel@hotmail.com**
Ingresar correo electrónico para ser notificado, ejemplo: usuario@dominio.com

Datos Apoderado (Sólo si corresponde)

Los órganos públicos exigen que se acredite la representación del recurrente sólo cuando el acceso se otorga en virtud de la especial vinculación de éste con la información solicitada. En estos casos, el poder deberá constar en escritura pública o documento privado suscrito ante notario. Tratándose de personas jurídicas, su representación se acreditará de acuerdo a las normas generales, en perjuicio de las disposiciones especiales que rigen a ciertas entidades.

(op) Nombre:

(op) Apellido Paterno:

(op) Apellido Materno:

Solicitud

* Ingrese su solicitud:
Mencione características tales como: código, fecha de emisión o periodo de vigencia del documento, origen o destino, soporte etc.

Quedan 1000 caracteres.

(op) Observaciones:
Ingresar observaciones o circunstancias relevantes para efectos de facilitar el acceso y la entrega de la información.

Quedan 4000 caracteres.

(op) Formato de entrega de solicitud: **PDF**

(op) Medio de envío o retiro de la información solicitada: **Correo electrónico**

Email de Requerido: **cd_siegel@hotmail.com**
Ejemplo: usuario@dominio.com

(op) Archivos adicionales:

Documentos que desea agregar a su solicitud.

Anexo N° II. Buscador en base de datos electrónica Datasur.

? **PERIODO**

Operación:

Año:

Desde:

Hasta:

?
 Bienvenido al sistema de consultas de Datasur.
 Welcome to Datasur queries system.

? **CRITERIOS**

? Producto:

? Marca:

? Importador:

? Rut:

? **Nuevo** Posición Arancelaria:

? Compañía de Transporte:

? N° Aceptación:

? **FILTROS**

Via de Transporte:

Aduana:

País Origen:

País Adquisición:

Puerto de Embarque:

Pto Desembarque:

Tipo Carga:

Tipo Bulto:

Registros P/P:

? **ENTRE PARTIDAS**

Desde:

Hasta:

Anexo N° III. Solicitud de información mediante ley de transparencia al Servicio Agrícola y Ganadero (SAG).

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

Anexo N° IV a. Respuesta del Servicio Agrícola y Ganadero a la solicitud de información.



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.

Anexo N° IV b. Respuesta del Servicio Agrícola y Ganadero a la solicitud de información.**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 periodo 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.

Anexo N° IV c. Respuesta del Servicio Agrícola y Ganadero a la solicitud de información.

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

Anexo N° V. Reclamo por denegación de acceso a la información.

 **Comision Chilena de Transparencia**

RECLAMO POR DENEGACIÓN DE ACCESO A LA INFORMACIÓN (LEY N° 20.285)

Instrucciones Generales: Escriba con letra impresa y legible. Debe rellenar obligatoriamente los campos con asterisco (*)

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

Nombre(s) y Apellidos* Claudio Daniel Siegel Tine

Dirección permanente para ser notificado* Avenida Alemania 793 Departamento 302, Valdivia

Correo electrónico (si quiere ser notificado por esta vía) Cd_Siegel@hotmail.com

Nombre y apellido 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)

Institución a la cual se presentó la solicitud de acceso a la información* SERVICIO AGRICOLA Y GANADERO (SAG)

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 (día/mes/año)

3. INFRACCIÓN COMETIDA Y HECHOS QUE LA CONFIGURAN. Marque con una cruz el recuadro respectivo (1)

3.1 Actitud de la institución

a) Respuesta negativa a la solicitud de información (en este caso debe rellenar 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 (sólo 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 rellenar el campo N° 4 si conoce su identidad)

h) No se dan razones

i) Otras (especifique en el espacio)

Comprobante de solicitud de acceso a la información

RECEBIDO

12 ABR 2016

Handwritten signature and initials