



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS

**Identificación de los aspectos claves para la creación de un sistema de
vigilancia integrada de la resistencia antimicrobiana.**

Gabriela Ana Asenjo Andrews

Memoria para optar al Título
Profesional de Médico Veterinario
Departamento de Medicina
Preventiva Animal

PROFESOR GUÍA: LISETTE LAPIERRE ACEVEDO

SANTIAGO, CHILE 2016



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS

**Identificación de los aspectos claves para la creación de un sistema de
vigilancia integrada de la resistencia antimicrobiana.**

Gabriela Ana Asenjo Andrews

Memoria para optar al Título
Profesional de Médico Veterinario
Departamento de Medicina
Preventiva Animal

NOTA FINAL:.....

FIRMA

PROFESOR GUÍA:	LISETTE LAPIERRE A.
PROFESOR CORRECTOR:	JAVIERA CORNEJO K.
PROFESOR CORRECTOR:	BETTY SAN MARTIN N.

SANTIAGO, CHILE 2016

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN.....	iii
ABSTRACT.....	iv
INTRODUCCIÓN.....	1
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	3
OBJETIVOS	
Objetivo general.....	8
Objetivos específicos.....	8
MATERIALES Y MÉTODOS	
Revisión de la literatura y documentación.....	9
Análisis de los datos obtenidos de la encuesta.....	10
Propuesta de los puntos que debe incorporar el sistema de vigilancia integrada de la resistencia antimicrobiana.....	11
RESULTADOS	
Revisión de la literatura y documentación	
Situación en Chile.....	12
Recomendaciones internacionales.....	17
Análisis de los datos obtenidos de la encuesta.....	19
DISCUSIÓN.....	26
CONCLUSIÓN.....	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33
ANEXO.....	3

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura Nro. 1: Visión general.....	12
Figura Nro. 2: Sensibilización en el ámbito de la resistencia en humanos y en animales..	21
Figura Nro. 3: Sensibilización en el ámbito de la resistencia en diferentes grupos de personas.....	22
Figura Nro. 4: Lista de medicamentos autorizados para uso veterinario.....	23
Figura Nro. 5: Mecanismos que utiliza la Autoridad Reguladora Nacional para controlar la venta de fármacos únicamente con receta médica o médico veterinaria.....	24

RESUMEN

Los antimicrobianos son medicamentos indispensables para el tratamiento de la mayoría de los procesos infecciosos bacterianos tanto en el hombre como en los animales. Su uso siempre se ha acompañado de la aparición de cepas bacterianas resistentes. Este problema tiene un impacto clínico, epidemiológico y microbiológico, transformándose en una de las principales amenazas de la salud pública mundial.

En la mayoría de los países, los esfuerzos para abordar este problema solamente se enfocan en la salud humana, y sólo en los países más desarrollados se extiende esta iniciativa al área de la salud animal. En estos países más avanzados, existen sistemas de vigilancia integrados basados en el enfoque de “Una Salud” de la OMS (Organización Mundial de la Salud).

Este trabajo describe la situación respecto de las iniciativas de vigilancia integrada de la resistencia a los antibióticos de los países de la región APEC (Foro de Cooperación Asia Pacífico), entrega algunas recomendaciones internacionales y analiza el contexto actual en Chile con el fin de proponer una estrategia para implementar un sistema de vigilancia integrado, el cual en un futuro podría llegar a formar parte de un sistema de gestión integral del uso adecuado de antimicrobianos.

Palabras claves: resistencia antimicrobiana, antimicrobianos, antibióticos, sistema de vigilancia integrada de la resistencia.

ABSTRACT

Antimicrobial drugs are essential for the treatment of most bacterial infectious processes, both in humans and animals. Their use has always been accompanied by the emergence of resistant bacterial strains. This problem has a clinical, epidemiological and microbiological impact, becoming one of the major threats to global public health.

In most countries, efforts to address this problem only focus on human health, and only in developed countries this initiative also extends to animal health. In these more advanced countries, they have integrated surveillance systems based on the “One Health” approach of the WHO (World Health Organization).

This study describes the situation regarding integrated surveillance initiatives to control antibiotic resistance in economies from the APEC region (Asia-Pacific Economic Cooperation), gives some international recommendations and analyses the current situation in Chile and subsequently proposes a strategy to implement an integrated surveillance system, which in the future could be part of an integrated management system for appropriate antimicrobial use.

Key words: antimicrobial resistance, antimicrobials, antibiotics, integrated antimicrobial resistance surveillance system.

INTRODUCCIÓN

En la producción animal se utilizan antimicrobianos ya que son una importante herramienta para combatir las enfermedades infecciosas, sin embargo su uso tiene efectos secundarios, debido a que su empleo ha llevado a la creciente amenaza de la resistencia antimicrobiana, que se ha transformado en uno de los grandes problemas de la salud pública mundial (OMS, 2012). La resistencia antimicrobiana es cuando un microorganismo deja de verse afectado por un antimicrobiano al cual anteriormente era sensible. La evolución de cepas resistentes es un fenómeno natural que se produce cuando los microorganismos se multiplican erróneamente o cuando los rasgos de resistencia son intercambiados entre ellos (OMS, 2015). El desarrollo de nuevas generaciones de antimicrobianos es más lento que el desarrollo de la resistencia, por lo tanto se requiere que los antimicrobianos que existen en la actualidad se utilicen de forma adecuada (OMS, 2011).

La resistencia a los antimicrobianos es un problema conocido, pero requiere de un abordaje holístico, con un enfoque multisectorial, diferente de lo que se ha estado trabajando previamente. La complejidad de este problema puede hacerlo parecer desalentador, por lo que se debe dividir en áreas para hacerlo más manejable (OMS, 2013). Con este fin, en el ámbito de la producción animal, en algunos países, existen diferentes plataformas para el uso adecuado de antimicrobianos, los que incluyen programas de vigilancia integrados. La vigilancia integrada de la resistencia antimicrobiana es el ensayo y toma de muestras coordinada de las bacterias desde animales productores de alimentos, alimentos, y desde los seres humanos clínicamente enfermos, y la subsiguiente evaluación de las tendencias de resistencia antimicrobiana en toda la producción de alimentos usando métodos armonizados. La armonización mundial de los programas integrados de vigilancia es necesaria para que los datos de vigilancia de diferentes áreas, países y regiones se puedan comparar con mayor facilidad. Un impedimento importante para dicha armonización es la falta de normas uniformes y las políticas en materia de muestreo, pruebas e informes (OMS, 2013). Algunos de los programas de vigilancia integrada de la resistencia antimicrobiana más exitosos que existen en el mundo son el NARMS (The National Antimicrobial Resistance Monitoring System), CIPARS (Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Surveillance) y DANMAP (Danish Programme for surveillance of antimicrobial consumption and resistance in bacteria from animals, food and humans).

Para abordar el tema con una mirada integral, respecto de los factores que desencadenan la resistencia a los antimicrobianos y los aspectos que influyen en su desarrollo y mantención, esta visión se puede dividir en dos grandes áreas. La primera son las infecciones, incluyendo las distintas enfermedades con su control y prevención, el diagnóstico correcto de estas enfermedades, los criterios y formas de prescribir los medicamentos y la educación de las personas en cuanto a estos temas. La segunda gran área corresponde a los medicamentos antimicrobianos en sí, en este ámbito se incluyen las regulaciones, sistemas de aprobación, calidad y la distribución de las drogas (Simonsen *et al*, 2004).

Para crear un sistema de vigilancia integrado en Chile, se requeriría primero caracterizar estas dos grandes áreas y definir los principales sectores de interés para poder recaudar la información necesaria y establecer las herramientas con las que contamos a nivel país así como caracterizar las brechas existentes. Posteriormente, en una siguiente etapa se requiere instaurar el sistema integrado de vigilancia de la resistencia el cual debe estar acorde con las directrices internacionales y la realidad local, para posteriormente consolidar todo en un sistema de gestión integral del uso adecuado de antimicrobianos con un enfoque integrado.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Desde su descubrimiento y utilización, los antimicrobianos han salvado muchas vidas. Su aparición revolucionó la medicina y marcó un hito histórico muy importante. Desde su introducción en la clínica, en la década de los años 40s, los antimicrobianos se han convertido en medicamentos indispensables para el tratamiento de la mayoría de los procesos infecciosos bacterianos, tanto en el hombre como en los animales (AEMPS, 2014). Su uso siempre se ha acompañado de una rápida aparición de cepas bacterianas resistentes (Davies y Davies, 2010). El incremento del comercio internacional y la migración han favorecido la propagación de la resistencia antimicrobiana entre países, transformándose en un problema internacional. La resistencia antimicrobiana se define como cuando un microorganismo deja de verse afectado por un antimicrobiano al cual anteriormente era sensible. La evolución de cepas resistentes es un fenómeno natural que se produce cuando los microorganismos se multiplican erróneamente o cuando los rasgos de resistencia son intercambiados entre ellos (OMS, 2015).

Actualmente este problema tiene un impacto clínico, epidemiológico y microbiológico, transformándose en una de las principales amenazas de la salud pública mundial. Existe un gran número de microorganismos que han adquirido una gran variedad de mecanismos de resistencia que no responden a los antimicrobianos tradicionales, lo que se traduce en una posible prolongación de la enfermedad, mayor duración de tratamiento y un aumento de los costos de salud (AEMPS, 2014). Considerando esto, expertos en medicina temen el regreso de la era pre-antimicrobianos en el futuro. Desde la introducción de los antimicrobianos, estos se han producido en millones de toneladas, que se han utilizado para un gran número de fines entre los que se encuentra su uso como promotores del crecimiento en animales, tratamiento y profilaxis en humanos y animales, control de plagas en agricultura e incluso se encuentran en algunos productos de limpieza (Davies y Davies, 2010). Debido a esta sobreutilización es que hoy se está hablando del uso apropiado o racional de ellos. Este se define como la administración de medicamentos adecuados, en dosis para sus requerimientos individuales, por un periodo de tiempo adecuado y con el menor costo posible, tanto para ellos como para la comunidad. Por consecuencia, el uso inapropiado de medicamentos se definiría como cuando no se cumple alguna de estas variables (OMS, 2011). Según la OMS, se estima que a nivel mundial más de la mitad de los medicamentos

se recetan y venden de forma inadecuada. Por otro lado, también se estima que la mitad de los pacientes no se toman los medicamentos en la forma adecuada o indicada por los especialistas. La escasa información microbiológica o el conocimiento insuficiente sobre las enfermedades e infecciones pueden conducir a que se seleccione una terapia inadecuada y muchas veces también lleva a una duración muy prolongada de los tratamientos, y por lo tanto al uso inadecuado de los medicamentos. Se estima, que en un día, alrededor del 30% de los pacientes ingresados en los hospitales europeos recibe al menos un agente antimicrobiano (AEMPS, 2014).

El concepto de uso inadecuado de antimicrobianos también se extiende al área de la medicina veterinaria y de la agricultura (Simonsen *et al*, 2004). Es fundamental que los animales tengan una buena salud para la obtención de alimentos seguros e inocuos para el consumo humano y para su propio bienestar. Si no se cuenta con antimicrobianos eficaces para tratar las infecciones animales se pone en riesgo tanto la salud animal como la salud humana. A nivel global en la producción animal se usan los antimicrobianos para varios propósitos, incluyendo el tratamiento, control y prevención de enfermedades y/o como promotores del crecimiento. Es así como en el mundo el 50% de los antimicrobianos se utilizan en la producción de alimentos, tanto como profilaxis, tratamiento y como promotores del crecimiento. Aproximadamente el 80% de estos medicamentos se han reportado como innecesarios (Simonsen *et al*, 2004). Se han usado los antimicrobianos como promotores del crecimiento por más de seis décadas con las consecuentes mejoras en los índices de ganancia de peso y de conversión alimentaria (Cervantes, 2012). Por muchos años se usaron sin notar las consecuencias adversas de este uso, pero al enfrentarse a la resistencia antimicrobiana, los microbiólogos y expertos en enfermedades infecciosas se cuestionaron la posible conexión entre la resistencia y el uso de estos fármacos como promotor del crecimiento. Los estudios relacionaron, que los animales y trabajadores de predios donde se utilizaban antimicrobianos con este fin tenían mayor presencia de bacterias resistentes en su flora intestinal que en los animales y trabajadores de los predios donde no se utilizaban (Marshall y Levy, 2011).

A fines de la década de los 60s un comité en el Reino Unido, sugirió, que no se usaran como promotores del crecimiento los antimicrobianos que pertenecieran a las mismas clases que los más importantes utilizados en la medicina humana. En 1986, Suecia prohibió

el uso de todos los antimicrobianos como promotores del crecimiento, posteriormente le siguió Dinamarca y Finlandia, pero ninguno de ellos pertenecía a la Unión Europea (UE) en ese momento. Posteriormente, al entrar a la UE, estos países influenciaron para que en 1996 la Comisión Europea prohibiera su uso en todos los países miembros. A lo largo de los años se fueron prohibiendo antimicrobianos y antiparasitarios de uso terapéutico, dejando pocas opciones para los veterinarios. En el año 2010, investigadores holandeses en muestras de pollos encontraron que hasta un 47% de las muestras que fueron positivas para *Enterococcus faecium* eran resistente a la vancomicina, a pesar de que su uso se había prohibido 15 años antes (Cervantes, 2012). Al respecto, está demostrado que los genes de resistencia son intercambiables entre los ecosistemas y que cada vez son menos las barreras para la transferencia de genes de resistencia entre microorganismos, de los animales al hombre o del hombre a los animales, así como para la transferencia de microorganismos entre individuos, o también para la transferencia de estos genes al medioambiente (AEMPS, 2014). Esto podría implicar que la disminución de la resistencia luego de la no utilización de los antimicrobianos lleve varios años.

Todos estamos inmersos en un gran ecosistema y cualquier medida en las políticas del uso de los antimicrobianos que se adopte tendrá alguna repercusión en dicho ecosistema. Por lo tanto, cualquier plan de acción que se implemente para lidiar con estos temas debe incluir a veterinarios, médicos humanos, farmacéuticos y a las autoridades sanitarias para abordar este problema de una forma integral. Este abordaje servirá para adoptar las medidas adecuadas que permitan controlar, en lo posible, el problema de la resistencia antimicrobiana, con el fin de preservar la eficacia de estos fármacos (AEMPS, 2014).

En Chile, en el año 2004 se publicó el Decreto N°158 del Ministerio de Salud, en su Artículo 11 se da una lista de bacterias en las cuales se debe vigilar resistencia, pero aunque algunas bacterias zoonóticas estén presentes en esta lista, la vigilancia sólo se hace en humanos. El uso de los antimicrobianos como promotores del crecimiento en nuestro país, fue disminuyendo, hasta que en el año 2006 (Resolución N°1992, SAG) se eliminan definitivamente de la lista de aditivos autorizados en alimentos para animales, lo que deja solamente a los medicamentos registrados para uso terapéutico, bajo receta médico veterinaria. Posteriormente en el año 2013 el Subsecretario de Salud Pública y Redes Asistenciales informó al SAG sobre la creación de un Comisión Nacional de Resistencia

Microbiológica, el SAG definió a un representante para este propósito, pero hasta la fecha no se han realizado actividades relacionadas con el tópico en cuestión (Zambrano, 2014).

Los esfuerzos que han existido para abordar el tema de la resistencia antimicrobiana en nuestro país han sido iniciativas aisladas, como lo son el “Manual de Buenas Prácticas en el Uso de Antimicrobianos y Antiparasitarios en la Salmonicultura Chilena” (San Martín *et al*, 2014). El uso racional y la prevención de la resistencia a los antimicrobianos, es un desafío que debe abordarse a nivel internacional, con una perspectiva global y basada en una coordinación multisectorial (Zambrano, 2014). De acuerdo a la OMS y la Comisión Europea se requiere de una mirada global y multidisciplinaria, en el que se incluyan todos los agentes implicados tales como diferentes profesionales sanitarios con capacidad para prescribir los medicamentos (médicos humanos y médicos veterinarios), farmacéuticos, microbiólogos, profesionales dedicados a la medicina preventiva, profesionales de enfermería, profesionales con actividades en el campo de la veterinaria, entidades sociales que favorezcan la difusión de los mensajes a la opinión pública y, de manera muy relevante, las autoridades con las facultades de implementar estas estrategias de control en los distintos países (AEMPS, 2014).

En medicina veterinaria, los programas de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos son un pilar fundamental para controlar el aumento y la diseminación de la resistencia bacteriana, con interés en resguardar la salud pública y la salud animal (OMS, 2015). Actualmente, en muchos países existen programas de vigilancia integrada cuyo objetivo es aumentar el uso adecuado de antimicrobianos en medicina humana y medicina veterinaria, monitorear el consumo de agentes antimicrobianos en humanos y animales, observar la ocurrencia de la resistencia en bacterias aisladas de animales de producción, alimentos de origen animal y humanos, desarrollar normas de seguridad alimentaria y estudiar la asociación entre el consumo de antimicrobianos y la resistencia antimicrobiana (CIPARS, 2007; DANMAP, 2015)

De esta forma nuestro país debiese contar con un sistema de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos que permita integrar a los distintos actores del sistema y preservar así la efectividad de estos fármacos. Además, debería incluir información con respecto a las enfermedades, en cuanto a su control, prevención y diagnóstico correcto, los criterios y

formas de prescribir los medicamentos y que promoviera las buenas prácticas en relación al uso de estos medicamentos.

OBJETIVO GENERAL

Identificar los aspectos claves para crear una propuesta que permita la implementación de un sistema de vigilancia integrada de la resistencia a los antimicrobianos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar los factores que influyen en la utilización de antimicrobianos considerando los elementos regulatorios nacionales e internacionales.
2. Identificar los componentes que ya están implementados y las brechas existentes para la realización de un sistema de vigilancia integrada en Chile.
3. Realizar una propuesta de los aspectos claves que debe integrar la creación de un sistema de vigilancia integrada de la resistencia antimicrobiana, basándose en la información identificada.

MATERIALES Y MÉTODOS

Objetivos N° 1 y N° 2:

1. Revisión de la literatura y documentación

En primera instancia, se realizó una revisión de documentos científicos e institucionales para lograr tener una visión general del tema de la resistencia a los antimicrobianos y de los programas de vigilancia y de acuerdo a eso se buscó la documentación específica. Para esto se definió el problema identificando términos claves para la búsqueda, tanto de documentos científicos como documentos no científicos con la finalidad de extraer los contenidos para crear la propuesta del sistema de vigilancia integrada de la resistencia antimicrobiana.

1.1. Términos de búsqueda

La búsqueda tuvo como términos claves: antimicrobianos, resistencia antimicrobiana, sistema de vigilancia de la resistencia antimicrobiana, uso adecuado de antimicrobianos, uso responsable de antimicrobianos, uso de antimicrobianos en producción animal, además de sus análogos en el idioma inglés. Los documentos utilizados corresponderán a textos tanto en español como en inglés y se incluyeron textos desde el año 2000, de esta forma se encontró información sobre los antimicrobianos más nuevos.

1.2. Revisión de documentos científicos

Se usaron buscadores como PubMed, Science Direct y Google Scholar. Se excluyeron documentos sin datos suficientes de lugar, fecha y vigencia dentro de la temporalidad de la búsqueda. Los artículos seleccionados fueron revisados en el formato de “abstract” con la finalidad de analizarlo para evaluar su relevancia en el tema de la resistencia antimicrobiana o el aporte que entrega para generar el sistema de vigilancia integrada de la resistencia antimicrobiana.

1.3. Revisión de otros documentos

Se utilizaron buscadores como Google, repositorios institucionales como la OMS, la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) y el Servicio Agrícola y Ganadero (SAG). También se consultó una base de datos de los asistentes a la Tercera Conferencia

Internacional del Uso Responsable de Antimicrobianos en Animales que se realizó en Ámsterdam, Holanda, durante el 2014, en la cual se expusieron temas relativos a diferentes plataformas y otras medidas para el uso responsable de antimicrobianos existentes en diferentes países. Se excluyeron documentos sin datos suficientes de autor y vigencia dentro de la temporalidad de la búsqueda. Se utilizaron legislaciones nacionales e internacionales, recomendaciones y guías internacionales para el uso adecuado de antimicrobianos y programas existentes en otros países para la vigilancia de la resistencia antimicrobiana. Se utilizaron documentos en idioma inglés y español.

2. Análisis de los datos obtenidos de la encuesta enviada en el marco del proyecto APEC

Esta memoria de título se realizó en el marco del proyecto APEC “CTI 25 2014A (SCSC) – Coordinated Research Initiative for the Implementation of Antimicrobial Resistance Control Strategies”. APEC es el Foro de Cooperación Económica de Asia Pacífico, es el principal foro para facilitar el crecimiento económico, la cooperación técnica y económica, la facilitación y liberalización del comercio y las inversiones en la región Asia-Pacífico. Fue creado en 1989 para promover el crecimiento económico y la prosperidad, y para fortalecer la comunidad de la región Asia-Pacífico. APEC es la única agrupación intergubernamental que opera en el mundo sobre la base de compromisos no vinculantes, diálogo abierto y la igualdad de respeto a las opiniones de todos los participantes.

Este proyecto constó de la realización de un taller de resistencia antimicrobiana, en el que participaron las economías APEC. Para recaudar la información necesaria para este taller, se usó una encuesta basada en una elaborada por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la cual se modificó, se tradujo al idioma inglés y luego se envió a expertos internacionales para obtener sus comentarios, correcciones y aprobación. Las preguntas por lo tanto fueron validadas por dicho panel de expertos entre los cuales se encontraban el Asesor Regional de la OPS/OMS, el Director del NARMS, la Directora del CIPARS y la Líder de CORPOICA (Corporación Colombiana de Investigación Agropecuaria). La encuesta fue enviada a través de puntos de contacto oficiales, de la Dirección General de Relaciones Económicas Internacionales (DIRECON) y se indicó que debía ser contestada

por personal del área de salud humana y animal, regulatoria en antimicrobianos o fármacos de uso en humanos y animales y salud ambiental.

La encuesta constó de 46 preguntas, algunas abiertas, otras en escala de Likert de 1 a 4 (Alto, Medio, Bajo, Ninguno) más la opción “No sabe”, preguntas cerradas en las que se debe elegir entre las opciones “Si”, “No” y “No Sabe”, y preguntas cerradas en las que se debe elegir sólo entre las opciones dadas en la encuesta (la encuesta completa se encuentra en el Anexo 1). Los resultados de la encuesta se analizaron en esta memoria de título y fueron utilizados para ayudar a definir los aspectos claves que deberían ser integrados a un sistema vigilancia de la resistencia antimicrobiana en Chile. Para las preguntas abiertas se efectuó un análisis de contenidos para rescatar lo relevante para crear la propuesta. Para el análisis de la información obtenida de las preguntas cerradas y en escala de Likert, se utilizó el programa Microsoft Excel para tabular y obtener los porcentajes. Con esos datos se pudo conocer los diferentes grados de conocimiento y diferentes acciones que están implementando en el tema de la resistencia a los antimicrobianos los diferentes países y que tan integradas están las visiones de salud humana y salud animal. Luego con estos datos se pudo comprar y evaluar en qué posición se encuentra Chile con respecto a los otros países y qué se requiere para poder mejorar. También se vieron cuales medidas están siendo adoptadas en países más avanzados en el tema, y que podrían ser incluidas en la propuesta para crear un sistema integrado de vigilancia en nuestro país.

Objetivo N° 3:

3. Propuesta de los puntos que debe incorporar el sistema de vigilancia integrada de la resistencia antimicrobiana

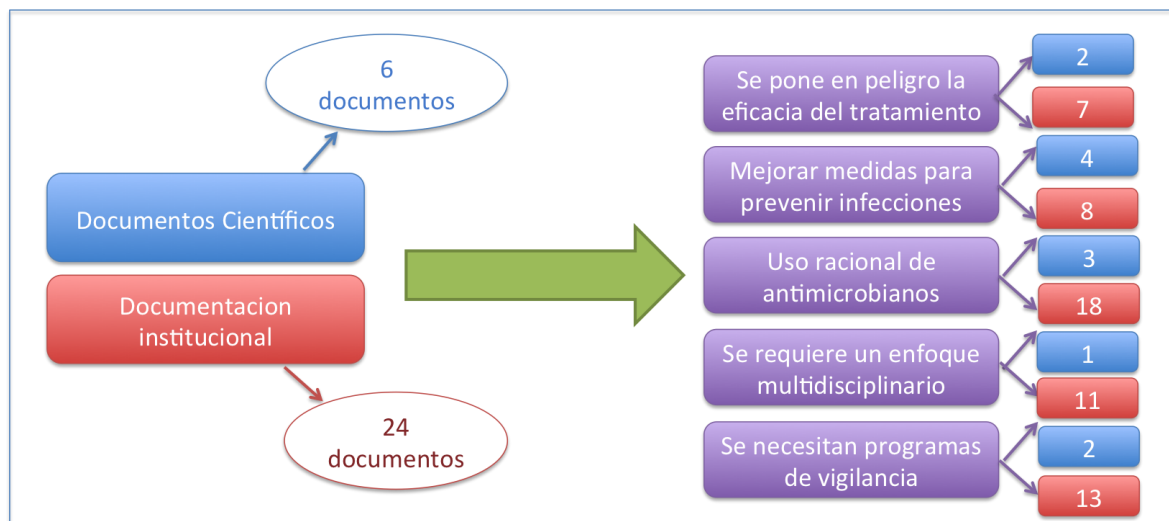
Con toda la información identificada y analizada se estructuró una propuesta de todos los aspectos que se deberían incluir para la realización de un sistema integrado de vigilancia de la resistencia antimicrobiana, que se adapta a la realidad actual de nuestro país. Estos aspectos se definieron según su relevancia e impacto sobre el aumento de la resistencia antimicrobiana. Con estos puntos caracterizados, se espera que en el futuro se cree dicho sistema de vigilancia, con el fin de ser un aporte en la solución al problema de la resistencia a los antimicrobianos tanto en nuestro país como en el mundo.

RESULTADOS

1. Revisión de la literatura y documentación

En primera instancia se realizó una revisión de documentos científicos e institucionales para lograr tener una visión general del tema y de acuerdo a eso se buscó la documentación específica (Figura Nro. 1).

Figura Nro. 1: Visión general



Se muestra el número de documentos científicos e institucionales leídos y los temas mas repetidos con el número de coincidencias de cada tema.

1.1 Situación en Chile

Para poder definir que es lo que falta en Chile para crear un sistema de vigilancia integrada de la resistencia antimicrobiana, primero hay que analizar la situación que existe en el presente, para luego compararlo con el ideal y definir las carencias existentes en nuestro país. Actualmente existen algunos elementos que eventualmente podrían formar parte de un sistema de vigilancia integrada y posteriormente de un sistema de gestión del uso de antimicrobianos, los cuales serán discutidos a continuación:

1.1.1 Uso y registro de los antimicrobianos en producción animal

La producción de carnes en Chile es liderada por la de aves, alcanzando 675 mil toneladas. En segundo lugar se encuentra la producción de carne de cerdo, que cuenta con 237 mil reproductoras y llega a 584 mil toneladas, de las cuales cerca de 40% se destina a la

exportación. Luego se ubica la producción bovina con 200 mil toneladas, orientada principalmente al mercado interno y muy relevante, ya que cuenta con sobre 120 mil productores (ODEPA, s.f.). En nuestro país hay 21 medicamentos autorizados para pollos broiler, cuyo principio activo es un antibiótico. En el caso de los cerdos, este número se eleva a los 177 antibióticos registrados y para bovinos es de 169 (SAG, s.f.).

En 1997, Chile optó por replicar la estructura del Codex Alimentarius internacional, con sus Comités, que en nuestro país pasaron a llamarse Subcomités, focalizándose en aquellas materias de mayor relevancia para el consumo nacional y para la exportación. El Comité Nacional del Codex Alimentarius, tiene una composición interministerial e intersectorial y es el encargado del estudio, propuesta, análisis y evaluación de todas aquellas materias relacionadas con las normas internacionales del Codex Alimentarius. Al igual que las propuestas elaboradas por los Subcomités técnicos, las normas aprobadas son propuestas al Ministerio competente, para su adopción formal (SAG, 2009). Como por ejemplo el Decreto N°71 del 2010 que modifica el Decreto N° 977 de 1996 por la necesidad de actualizar las normas del Reglamento Sanitario de los Alimentos, en relación con los avances científicos y las disposiciones del Codex Alimentarius.

En el ámbito de los medicamentos de uso veterinario, todos los que se utilicen deben ser registrados y autorizados por el SAG, este registro se puede hacer de forma online o en las oficinas del SAG. Con este proceso se permite la venta de dichos medicamentos en el país bajo las condiciones estipuladas en la correspondiente resolución. Para esto se realiza un proceso de evaluación de los antecedentes legales y de las propiedades farmacológicas, inmunológicas, toxicológicas, clínicas, terapéuticas y farmacéuticas de un producto con el fin de determinar sus características de calidad, eficacia y seguridad, tanto para la especie de destino como para el ser humano y el medio ambiente, de acuerdo a las indicaciones y condiciones de uso propuestas (SAG, 2013). Este mismo organismo ha sido el encargado de prohibir el uso de ciertos fármacos de uso veterinario, como fue el caso del cloranfenicol. Con la Resolución N°3599 EXENTA del 29 de noviembre de 1996 se prohibió el uso de fármacos que contengan cloranfenicol o cualquiera de sus sales, en animales cuyos productos y subproductos sean destinados a la alimentación humana, por los efectos indeseados que pueden producir los residuos de este antibiótico.

En septiembre de 1999 el Ministerio de Salud implementó la medida regulatoria que restringe la venta de antibióticos en farmacias a sólo con receta médica o médico veterinaria (Ordinario 4C/5015 del 30.09.1999). El SAG también norma los aditivos autorizados para alimentos para animales, en la Resolución N°1992 EXENTA (inicialmente de 2006 y modificada el 2015) que establece la nomina de aditivos para la elaboración y fabricación de alimentos y suplementos para animales, no aparece ningún antibiótico, por lo que desde el 2006 se elimina el uso de antibióticos como promotores del crecimiento.

El caso de la acuicultura es diferente, este rubro es regulado por el Servicio Nacional de Pesca (Sernapesca) perteneciente al Ministerio de Economía, Fomento y Turismo. Desde principios de los años 80, el crecimiento de la acuicultura mundial ha sido muy alto, uno de los crecimientos más acelerados en el sector de producción de alimentos. En la actualidad, según la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), se crían en todo el mundo más de 330 especies de organismos acuáticos. El subsector acuícola nacional ha mostrado la misma tendencia, con un crecimiento constante desde esos años. Este desarrollo se ha realizado con gran fuerza, existiendo algunos períodos breves de desaceleración, como ocurrió entre los años 2008 y 2010 con la crisis del virus ISA. Con posterioridad, el subsector ha retomado su dinamismo (ODEPA, 2014). En este rubro los antimicrobianos son muy utilizados, durante los años 2011-2013 los antibióticos de mayor aplicación fueron florfenicol y oxitetraciclina, representando en conjunto cerca de 90% del total de este período, con menor importancia le siguen el ácido oxolínico, floumequina, amoxicilina y eritromicina (San Martín *et al*, 2014). El registro de productos farmacéuticos veterinario es atribución del SAG, no obstante, mediante un convenio de cooperación interinstitucional, Sernapesca se pronuncia respecto a los productos farmacéuticos veterinarios de uso acuícola, estos se encuentran regulados por el Reglamento de Medidas de Protección Control y Erradicación de Enfermedades de Alto Riesgo para las Especies Hidrobiológicas, D.S. N° 319/2001, el Programa Sanitario General para Uso de antimicrobianos en la salmonicultura y otros peces de cultivo, R.E. 8228/2015, y el Programa Sanitario Específico de vigilancia y control de caligidosis, R.E. 13/2015. De acuerdo a lo establecido las empresas de cultivo deben informar los tratamientos terapéuticos y profilácticos realizados en los centros de cultivo, para lo cual el servicio ha dispuesto el Sistema de Fiscalización de la Acuicultura. Sernapesca debe poner

a disposición de la ciudadanía, informes relativos al uso de antimicrobianos, documentos que pueden ser descargados. Se desarrolló la 3ª versión del Manual de Buenas Prácticas en el Uso de Antimicrobianos y Antiparasitarios en Salmonicultura Chilena, documento que también puede ser descargado.

Asimismo, existe el Programa de Control de Residuos de Productos Farmacéuticos, Contaminantes y Sustancias Prohibidas, que tiene por objetivo verificar la inocuidad de los productos elaborados en base a peces de cultivo (Sernapesca, s.f.). Para el caso del resto de los sistemas productivos existe el Programa de Control de Residuos del SAG, el cual tiene el objetivo de dar cumplimiento a las exigencias de exportación y, además, contar con información anual relativa a la presencia de residuos en poblaciones animales, con el fin de evaluar sus tendencias e identificar los sectores de la industria pecuaria que pudiesen presentar algún riesgo y que requieran la aplicación de medidas correctivas (SAG, s.f.).

Un producto farmacéutico de uso exclusivamente veterinario, o medicamento de uso veterinario, es cualquier sustancia natural o sintética, o mezcla de ellas, que se administre a los animales con el fin de prevenir, tratar o curar las enfermedades o sus síntomas (SAG, s.f.). El uso de estas drogas produce mayor seguridad, confianza, eficacia y facilidad tanto para la dosificación, método de la administración, por la seguridad brindada al paciente y por la prevención de efectos adversos (Cabrera, 2010). Por esta razón se deberían usar para tratar una enfermedad antes de elegir el uso extra-etiqueta del mismo u otro medicamento aprobado. Las condiciones generales para el uso extra-etiqueta incluyen que no exista un medicamento aprobado para tratar la condición diagnosticada o el medicamento aprobado no está temporalmente disponible, que exista un medicamento aprobado pero la dosis o concentración no es apropiada para el tratamiento que se requiere, que se haya demostrado que el medicamento aprobado no es clínicamente efectivo cuando se usa de acuerdo a la etiqueta. Si se intenta usar en animales no destinados a consumo, se pueden también usar medicamentos para humanos extra-etiqueta aunque exista un medicamento aprobado para animales, excepto cuando hay peligro para la salud pública (Fernández, 2010). Cuando se utilice un antimicrobiano extra-etiqueta para animales destinados a consumo humano, es necesario establecer un periodo de resguardo adecuado y suficiente, garantizando que los residuos no sean mayores al Límite Máximo Residual (LMR) establecido. De no poder asegurar esta condición los productos no pueden ser destinados a consumo humano (San

Martin *et al*, 2014). Algunos médicos veterinarios que trabajan en el área clínica prefieren la prescripción de medicamentos humanos genéricos versus la prescripción de medicamentos veterinarios a pesar de tener el mismo principio activo, ya sea porque los precios de los medicamentos de uso humano son mucho menores que los medicamentos veterinarios (Cabrera, 2010) o por las razones antes mencionadas para el uso extra-etiqueta de medicamentos. Además de los riesgos por el uso de medicamentos humanos en especies no aprobadas y debido al amplio uso de antibióticos en medicina veterinaria, estos se han convertido en un problema de salud pública por la contaminación ambiental con residuos de antibióticos y la generación de resistencia bacteriana, teniendo en cuenta la proliferación de mascotas, el estrecho contacto con sus propietarios y el uso generalizado de antibióticos en estos (Cabrera, 2010).

1.1.2 Sistema de vigilancia de la resistencia en cepas aisladas desde casos clínicos en humanos en Chile

En el ámbito de la medicina humana, en Chile existe un sistema de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos en cepas de bacterias aisladas desde infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS), también denominadas infecciones nosocomiales o intrahospitalarias, y que son aquellas que se adquieren o desarrollan como consecuencia de la atención sanitaria. Estas enfermedades pueden afectar a pacientes en cualquier tipo de entorno en el que reciban atención sanitaria, y pueden aparecer también después de que el paciente reciba el alta. Asimismo, incluyen las infecciones ocupacionales contraídas por el personal sanitario (ISP, 2015). En el país, la vigilancia habitual de la sensibilidad a los antimicrobianos de IAAS a escala nacional es realizada por medio de estudios de prevalencia dos veces al año, en abril y septiembre. Se estudia la sensibilidad a ciertos antimicrobianos establecidos por el Instituto de Salud Pública (ISP). La información se obtiene de establecimientos con laboratorios de microbiología con control de calidad por el ISP y al ser obligatoria, minimiza sesgos de selección que se generan en los sistemas voluntarios. El sistema capta la sensibilidad de las bacterias a cada antimicrobiano individualmente y no tiene la capacidad de identificar resistencias simultáneas a más de un antimicrobiano. El análisis de períodos anteriores ha demostrado que la diseminación de resistencia toma años en establecerse, por ejemplo, la resistencia de *S. aureus* a cloxacilina

se demoró 20 años en duplicarse (de 33,5% en 1991 a 67,7% en 2009) al igual que la resistencia de *K. pneumoniae* a ciprofloxacino (de 21,4% a 51,0%) (MINSAL, 2013). El laboratorio de referencia del ISP de Chile recibe cepas enviadas desde los diferentes servicios de salud del país para confirmación diagnóstica y estudios de susceptibilidad. Esto no representa una información nacional ya que no todos los laboratorios envían sus cepas y está referido principalmente a las enfermedades de notificación obligatoria (Santolaya, 2013). La vigilancia de la sensibilidad a los antimicrobianos es compleja y la información generada tiene muchas limitaciones, en particular dado que los agentes que se aíslan e investigan son generalmente los que se estudian por causar infecciones más graves o que han tenido mala respuesta a los tratamientos de elección. Por lo anterior, la mayoría de los sistemas de vigilancia basados en el análisis de muestras tomadas con propósitos clínicos producen información sesgada que en general tiende a sobre representar la resistencia. Sin embargo, estos sistemas permiten detectar la aparición o existencia de determinada resistencia o sus mecanismos (MINSAL, 2013).

1.2 Recomendaciones internacionales respecto del establecimiento de un sistema integrado de vigilancia de la resistencia

1.2.1 Necesidades de laboratorio

Un sistema de vigilancia de la resistencia debería proporcionar, analizar y distribuir datos confiables relativos a la extensión y tendencias de la resistencia en las bacterias blanco. Tanto en la salud humana como en salud animal se requiere que las pruebas de laboratorio con las que se realiza el diagnóstico de una enfermedad y posteriormente la sensibilidad bacteriana, sean precisas, confiables y oportunas, es por esto que son un componente esencial para la efectiva prevención y manejo de enfermedades. Las pruebas de diagnóstico deben estar disponibles en los puntos de atención de pacientes para mejorar la calidad de su manejo. Se debe asegurar la calidad de las pruebas de diagnóstico ya que los resultados erróneos pondrán en peligro la calidad y efectividad del tratamiento. Pruebas que evalúen la sensibilidad o resistencia antimicrobiana de alta calidad son esenciales para que los médicos hagan diagnósticos precisos, formulen planes de tratamiento y posteriormente monitoreen los efectos del tratamiento aplicado. También es importante para orientar las

políticas nacionales y las directrices de tratamiento de acuerdo a los patrones nacionales de resistencia antimicrobiana (OMS, 2013). Resultados falsos positivos de laboratorio pueden conducir a tratamientos antimicrobianos innecesarios, mientras que los resultados falsos negativos pueden no hacer el diagnóstico etiológico correcto y a menudo conducen a un tratamiento inadecuado o el uso excesivo de antibióticos de amplio espectro. Ambos tipos de errores contribuyen al desarrollo de la resistencia antimicrobiana (Simonsen *et al*, 2004). Ya que no todos los países tienen los mismo requerimientos ni los mismo avances en cuanto a tecnología y recursos, el grupo asesor sobre vigilancia integrada de la resistencia a los antimicrobianos de la OMS (AGISAR), publicó en el año 2013 los requerimientos mínimos para la vigilancia de la resistencia antimicrobiana. Se menciona que se debe contar con una infraestructura de salud adecuada que permita que se tomen las muestras necesarias y que un cultivo microbiológico sea realizado como un procedimiento de rutina en caso de infecciones. Se requieren datos sobre el consumo de alimentos para poder elaborar un sistema de muestreo que priorice cuales patógenos, animales y alimentos deben ser muestreados, se deben tener laboratorios adecuados con personal capacitado. Se necesita tener la capacidad de integrar, analizar y reportar sobre los datos obtenidos y de esta forma lograr crear nuevas normas y directrices para manejar los problemas encontrados (OMS, 2013).

Los laboratorios que realizan el seguimiento regional o nacional de la resistencia antimicrobiana deberán tener la suficiente capacidad y experiencia para cumplir con todos los requisitos de control de calidad de los protocolos de pruebas normalizadas. Igualmente, deberán poder participar en todos los estudios intercalibraciones y en las pruebas de normalización de los métodos. Siempre se deberán usar protocolos normalizados internacionalmente y validados para el estudio de microorganismos aislados de animales (OIE, 2012).

1.2.2 Enfoque multidisciplinario de un sistema de vigilancia de la resistencia

Los programas de vigilancia tienen que subsistir en el tiempo para poder entregar la información necesaria para establecer las tendencias en cuanto a la resistencia antimicrobiana y poder tomar decisiones al respecto. Para lograr que el sistema perdure en el tiempo se requiere de una participación multidisciplinaria entre científicos de diferentes

áreas como médicos, médicos veterinarios, microbiólogos y epidemiólogos, junto con representantes de la industria productora de alimentos, agencias de gobierno encargadas de análisis y gestión de riesgo. Todos estos agentes deben tener una participación en apoyar y sostener un sistema integrado de vigilancia de la resistencia antimicrobiana (OMS, 2013).

De igual forma, se requiere un esquema de muestreo que funcione a lo largo de la cadena alimentaria; apoyo político y financiero; evaluaciones de riesgos cuantitativos y cualitativos para peligros emergentes y potenciales con la flexibilidad para ajustar los recursos y las prioridades del programa según sea necesario; cooperación y la buena comunicación entre los sectores de salud pública y la agricultura; colaboración e intercambio de información entre los microbiólogos, médicos, epidemiólogos, veterinarios, científicos de alimentos, productores de alimentos y los funcionarios de salud pública; investigación microbiológica y epidemiológica para lograr un mejor entendimiento de los datos del monitoreo de rutina; publicación de los resultados de manera oportuna y una continua revisión y mejora del programa (OMS, 2013).

1.2.3 Antimicrobianos de importancia crítica

La OMS tiene una lista de antibióticos críticos para humanos, esta lista se debe usar como referencia para ayudar a priorizar y gestionar las estrategias de control de la resistencia antimicrobiana dada por el uso de antimicrobianos en humanos y animales. Para clasificar los medicamentos según su importancia para la medicina humana se usan dos criterios: cuando un agente antimicrobiano es el único o una de las limitadas terapias disponible para el tratamiento de enfermedades humanas graves y cuando un agente antimicrobiano se usa para tratar enfermedades causadas por organismos que puede ser transmitida a los seres humanos a partir de fuentes no humanas o enfermedades humanas causadas por organismos que pueden adquirir genes de resistencia de fuentes no humanas. Si cumplen con ambos criterios se definen como antibióticos de importancia crítica, si cumplen con sólo un criterio se denominan altamente importantes y cuando no cumplen con ninguno de los criterios se les llama antibióticos importantes. Sin embargo esta lista no se debe utilizar como la única fuente de información para gestionar este riesgo. Existen ciertos principios que dominan por sobre esta lista, que son los siguientes: cuando una nueva clase de medicamento sale al mercado debe ser considerado como crítico desde el primer momento

a menos que la evidencia sugiera lo contrario, medicamentos existentes pero que no se utilizan actualmente en la producción de alimentos, debe igualmente no ser utilizado en el futuro en los animales, y en las regiones del mundo donde se cumpla al menos uno de los criterios para definir los antimicrobianos críticos y las terapias alternativas sean limitadas para el caso particular, la clase completa debe ser considerada de importancia crítica (OMS, 2011).

2. Análisis de los datos obtenidos de la encuesta enviada en el marco del proyecto APEC

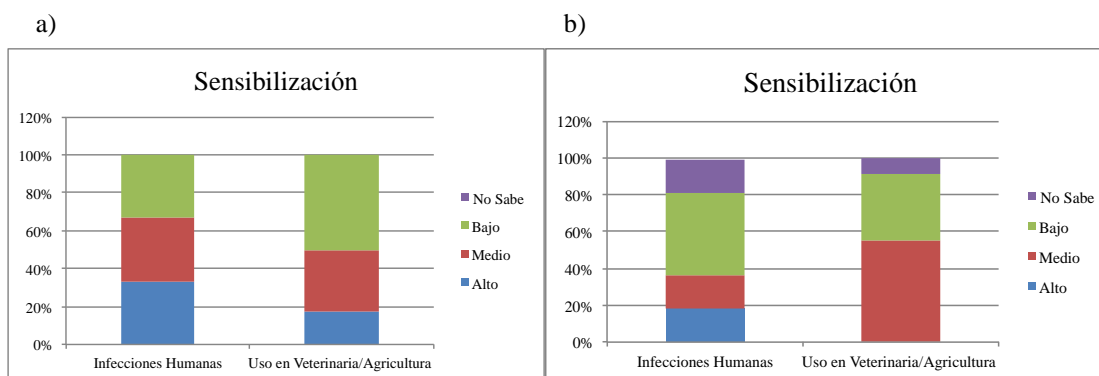
El objetivo de la encuesta fue conocer la realidad de los distintos países de la región APEC, entre ellos nuestro país y así poder comparar que han implementado los países que ya han instaurado sistemas integrados de vigilancia de la resistencia versus los que aún no lo han realizado.

La encuesta se envió a las 21 economías APEC, específicamente la encuesta fue contestada por profesionales relacionados al tema que ejercen en el Ministerio de Salud y/o en el Ministerios de Agricultura de cada país. Se recibieron 17 respuestas, dentro de estas, se encuentran las de Australia, Canadá, Chile, China, Estados Unidos, Filipinas, Hong Kong, Indonesia, Japón, Malasia, México, Nueva Zelanda, Papúa Nueva Guinea, Perú, Taipéi, Tailandia y Vietnam, esto representa un 81% de la convocatoria. Ya que los países son muy distintos entre si y que tienen diferentes grados de desarrollo, se dividieron en dos grupos según lo indicado por el Fondo Monetario Internacional. En el primer grupo denominado “Economías avanzadas”, se encuentran Australia, Canadá, Estados Unidos, Hong Kong, Japón y Nueva Zelanda y en el segundo grupo de nombre “Mercados emergentes y economías en desarrollo” se encuentra Chile, China, Filipinas, Indonesia, Malasia, México, Papúa Nueva Guinea, Perú, Taipéi, Tailandia y Vietnam.

La encuesta se dividió en 4 áreas, dentro de la primera área, “**información general respecto del uso de antimicrobianos e intervenciones realizadas**”, se constató que las bacterias zoonóticas o bacterias que se transmiten por los alimentos, que causan un mayor impacto en la Salud Publica en la región APEC son: *Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.*, *Listeria monocitogenes* y *E.coli*, tanto en países desarrollados como en los en vías de desarrollo. Con respecto a la resistencia antimicrobiana, se preguntó sobre la

sensibilización con respecto al tema, en el ámbito de la resistencia en humanos en países desarrollados, se registró como “alta” sensibilización en un 33% de los casos al igual que “mediana” y “baja” sensibilización, para las economías en vías de desarrollo la “alta” y “mediana” sensibilización se vio en un 18%, “baja” en un 45% y el resto no sabe. En el caso de la sensibilización con respecto a la contribución que tiene el uso de antimicrobianos en veterinaria y agricultura a la resistencia antimicrobiana en bacterias que producen enfermedades en humanos, en economías avanzadas el 17% contestó “alta” y en economías con mercados emergentes este valor fue de 0%, el 33% de los países avanzados contestaron “media” y en el otro grupo el valor fue de 55%, el 50% contestó “baja” en el primer grupo y en el segundo fue de un 36% y en el caso de los que no sabían en países desarrollados fue 0% y en el los otros 9% (Figura Nro. 2).

Figura Nro. 2: Sensibilización en el ámbito de la resistencia en humanos y en animales.

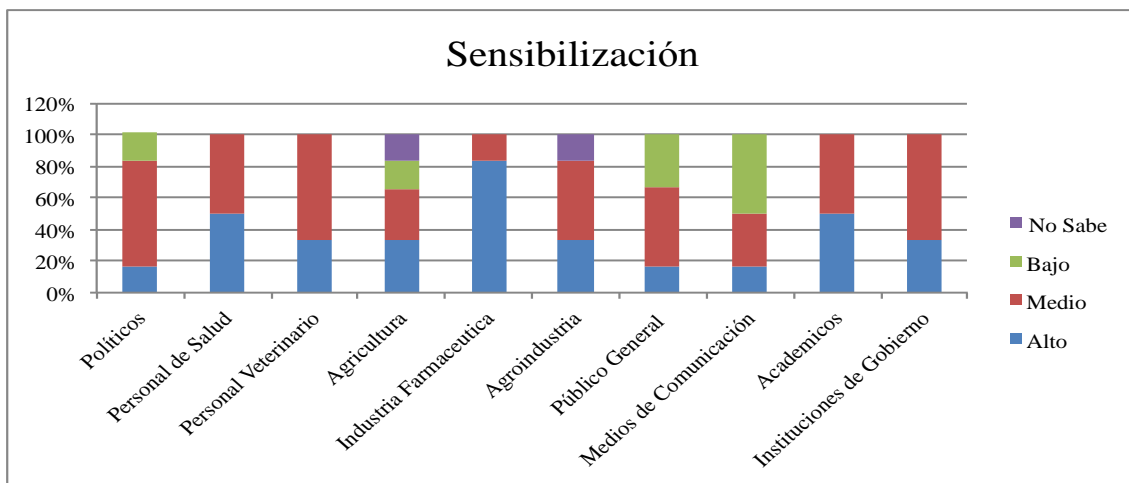


Se muestran los porcentajes de sensibilización “alto”, “medio”, “bajo” y “no sabe”. a) Economías avanzadas, b) Mercados emergentes y economías en desarrollo.

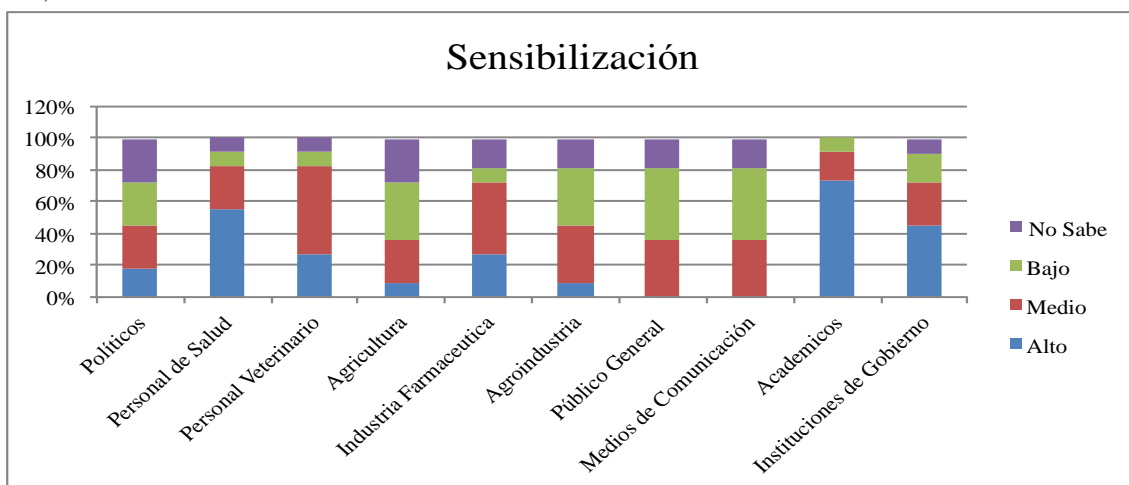
Luego se hizo la misma pregunta pero con grupos específicos de personas, en los cuales la mayor sensibilización al tema se registró entre los académicos, trabajadores del área de la salud, industria farmacéutica y en las instituciones gubernamentales. Mientras que la menor sensibilización según las respuestas, la tiene el público general y los medios de comunicación (Figura Nro. 3).

Figura Nro. 3: Sensibilización en el ámbito de la resistencia en diferentes grupos de personas.

a)



b)



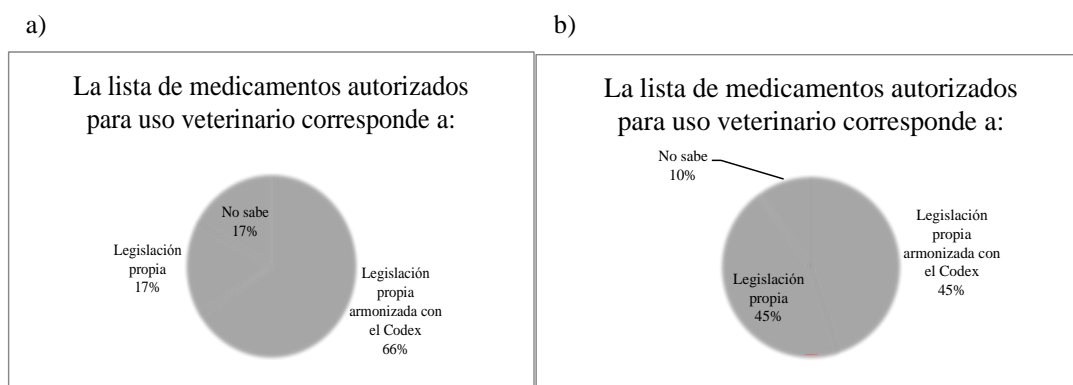
Se muestran los porcentajes de sensibilización “alto”, “medio”, “bajo” y “no sabe” en diferentes grupos de personas. a) Economías avanzadas, b) Mercados emergentes y economías en desarrollo.

En los países mas desarrollados, dentro de los factores que pensaban que eran los que más influían en la emergencia y desarrollo de la resistencia antimicrobiana, el 67% de las economías contestó que no se cuenta con suficientes recursos para tomar acciones sobre el tema, el 50% respondió que existen pocas alternativas al uso de antibióticos, el 33% de las respuestas fueron que existe una falta de conocimientos técnicos con respecto a la resistencia antimicrobiana, que existe venta de antimicrobianos para uso veterinario sin receta médico veterinaria, y que se están utilizando los antibióticos críticos para humanos en medicina veterinaria. En el caso de las otras economías el 64% contestó que es por falta

de fiscalización del uso de antimicrobianos en veterinaria y agricultura y el 45% dijo que es por el uso de antimicrobianos como promotores del crecimiento, que existe una falta de legislación para controlar el uso de antibióticos, que se están utilizando los antibióticos críticos para humanos en medicina veterinaria, que existe venta de antimicrobianos para uso veterinario sin receta médico veterinaria y que no se cuenta con suficientes recursos para tomar acciones sobre el tema.

Otra área de la encuesta fueron los **“aspectos legales y normativos respecto de los antimicrobianos y los sistemas de vigilancia de la resistencia”**, podemos señalar que en un 100% de las economías mas desarrolladas existen normas nacionales o guías para abordar el tema de la resistencia antimicrobiana y en economías en vías de desarrollo este valor baja a 64%. En el 33% de los países desarrollados y en un 73% de los de menos desarrollo existe por ley un programa de vigilancia de la resistencia antimicrobiana, sin embargo en un 67% de las desarrolladas y sólo en un 55% de las economías en desarrollo existen leyes para abordar este problema. En la mayoría de las economías que tienen programas de vigilancia, la institución a cargo es el gobierno, algunas veces acompañado por privados, universidades u otros no especificados. En el 100% de las economías desarrolladas y en 35% de las economías en vías de desarrollo existe un mecanismo coordinador, a nivel nacional, encargado de organizar las actividades referentes a la resistencia antimicrobiana. El 100% de las economías que contestaron la encuesta dijeron

Figura N°4: Lista de medicamentos autorizados para uso veterinario

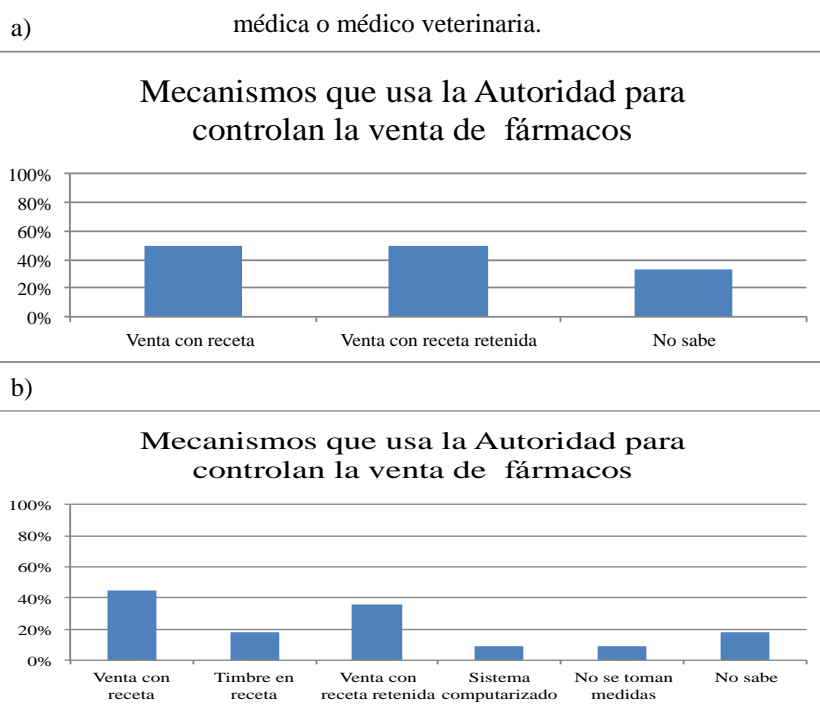


Se muestran los porcentajes de economías donde los medicamentos autorizados para veterinaria corresponden a “Legislación propia armonizada con el Codex Alimentarius”, “Legislación propia” o “ No sabe”. a) Economías avanzadas, b) Mercados emergentes y economías en desarrollo.

que existe una Autoridad Reguladora Nacional encargada del registro y autorización de medicamentos, tanto los de uso en humanos como los de uso en animales. Sin embargo, en sólo el 33% de las países avanzados y en 36% de los países en desarrollo existe un programa de trazabilidad (control de serie a través de toda la cadena alimentaria) del uso de antibióticos. En el 83% de los países desarrollados y en 55% de los otros existen normas para el monitoreo de la resistencia antimicrobiana en entornos de producción animal. Se preguntó a que corresponde la lista de medicamentos autorizados para uso veterinario, si es su legislación propia o si esta se encuentra armonizada con el Codex Alimentarius (Figura Nro. 4).

En el 83% de las economías mas desarrolladas y en 64% de las economías en vías de desarrollo existen programas de control de residuos de medicamentos veterinarios en alimentos y/o ambiente. En el 67% de las economías desarrolladas no existe una lista de medicamentos esenciales para uso en humanos, en el caso de las economías en desarrollo el

Figura Nro. 5: Mecanismos que utiliza la Autoridad Reguladora Nacional para controlar la venta de fármacos únicamente con receta



Se muestran los porcentajes en que se usan las diferentes medidas en las economías. a) Economías avanzadas, b) Mercados emergentes y economías en desarrollo.

82% dice contar con esta lista y el 18% no sabe. En un 50% de los países desarrollados y en un 100% de los otros países no se permite la venta de antimicrobianos sin prescripción médica en el caso de los de uso humano, en el caso de la venta de antimicrobianos para uso animal, esta cifra baja al 17% para los más desarrollados y 64% para los segundos. Los mecanismos que usa la Autoridad Reguladora Nacional en las economías que controlan la venta de estos fármacos, únicamente con prescripción se muestran en la Figura Nro. 5.

Otra pregunta vinculada al tema fue si existía un programa de notificación obligatorio de enfermedades infecciosas en humanos, donde el 100% de los países desarrollados respondió que si había un programa, pero sólo en el 67% de estos se incluye los resultados de sensibilidad antimicrobiana dentro de estas notificaciones. En el caso de las economías con mercados emergentes, en el 82% existen programas y sólo en un 36% se incluye los resultados de sensibilidad antimicrobiana. En un 83% de las encuestas de economías desarrolladas se dijo que existe un plan de gestión activo dentro del programa de vigilancia, pero sólo en un 33% este plan incluye indicadores y/o metas. En el caso del resto de las economías en 55% existe un plan de acción y en el mismo porcentaje incluye indicadores y/o metas.

Otra área que se abordó fueron los aspectos relacionados con la “**existencia, permanencia y financiamiento de los programas de vigilancia de la resistencia en humanos y animales**”, tenemos que sólo en un 50% de las economías desarrolladas y en un 36% de las economías en vías de desarrollo existe un informe nacional sobre los avances de la resistencia actualizado en los últimos 5 años. Se preguntó si existen informes de vigilancia epidemiológica, actualizado en los últimos 5 años, sobre la resistencia antimicrobiana en humanos y en animales. Para humanos en países más avanzados en un 67% si existían los informes y en las otras economías fue de un 45% y en animales sólo fue un 50% en los primeros y 36% en los países en vías de desarrollo. En el 67% de las economías más desarrolladas se toman acciones concretas con los resultados de estos informes en el área de la medicina humana, en el caso del área de veterinaria esta cifra alcanza el 33%, para las economías en vías de desarrollo estos valores son de 45% y 18% respectivamente. En el 50% de las economías desarrolladas y en un 64% de las economías en vías de desarrollo se han realizado campañas educativas para el uso adecuado de antimicrobianos en el ámbito humano, y para el ámbito animales es de un 67% y 45% respectivamente. En el 100% de

las economías desarrolladas existe un laboratorio de referencia nacional oficial, que realiza o podría realizar las pruebas de sensibilidad antibiótica, que participa en algún programa de evaluación externa de calidad para las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana (pruebas interlaboratorio), en el caso de los otros países en un 82% existe un laboratorio de referencia nacional oficial y el 73% participa de pruebas interlaboratorio. En la mayoría de las economías APEC, el financiamiento de las actividades relacionadas con la resistencia antimicrobiana son de carácter público. En el caso de la investigaciones respecto a este tema, el financiamiento se comparte entre el gobierno y las Universidades tanto en los países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo.

La última área que se abordó en la encuesta fue la “**integración entre las áreas de salud humana y salud y producción animal**”, se constató que en general, en la mayoría de las economías se cuenta con las herramientas para realizar una vigilancia de la resistencia antimicrobiana solamente en el área de medicina humana, y solo en países desarrollados se extienden estas medidas en el área de la veterinaria y la agricultura.

DISCUSIÓN

Los antimicrobianos son medicamentos indispensables para el tratamiento de las enfermedades infecciosas, pero su uso siempre se ha acompañado de la aparición de cepas bacterianas resistentes (Davies y Davies, 2010). Si no se cuenta con antimicrobianos eficaces para tratar las infecciones animales se pone en riesgo tanto la salud animal como la salud humana. Los programas integrados de vigilancia de la resistencia son la piedra angular para evaluar la carga de la resistencia antimicrobiana y para recaudar la información necesaria para tomar acciones y estrategias locales, nacionales y globales (OMS, 2015). Actualmente en Chile solamente existe un programa de vigilancia de la resistencia antimicrobiana para las infecciones de origen intrahospitalario en pacientes humanos, sin embargo estos datos no representan la información nacional, sino solo una información local de las prácticas dentro de los sistemas de salud, por lo que no es posible saber lo que está ocurriendo en nuestro país en este tema y por lo tanto no se han podido tomar las medidas correspondientes.

Esta memoria de título se enmarca dentro de un proyecto APEC destinado a sensibilizar respecto del tema de la resistencia integrada con enfoque global donde participa la salud humana, animal y el medio ambiente. Lo primero que se realizó para el proyecto, y que también fue parte de la memoria de título, fue una encuesta con el fin de conocer el estado de algunos países respecto al tema de la resistencia. La encuesta se basó en una encuesta elaborada por la OPS, la cual se modificó, se tradujo al idioma inglés y luego se envió a expertos internacionales para obtener sus comentarios, correcciones y aprobación. Sin embargo las preguntas no fueron probadas por un método de validación. Por esta razón pudo haber existido algún problema en la redacción, de conceptos, de formato o en el orden de las preguntas. Para futuras encuestas sería recomendable el uso de un foro, focus group o de algún otro método para poder probar y validar las preguntas del cuestionario previamente. Para la validación de encuestas generalmente se trabaja con un pequeño grupo de la población en la cual se va a realizar la encuesta y en esta pequeña muestra de la población se observan los problemas que surgen. El número de encuestados era muy bajo, sólo 21 países (que son los que conforman el APEC), y además la encuesta debía ser contestada por la autoridad sanitaria tanto de salud humana como de salud animal (de

preferencia en forma conjunta). Por lo tanto, realizar la validación resultaba ser un proceso complicado, ya que se requeriría enviar la encuesta previamente a una población mas pequeña que se pareciera a los individuos de la muestra (Arribas, 2004). Con el fin de tener alguna retroalimentación, se envió la encuesta primero a las autoridades sanitarias de nuestro país pero estos tardaron en contestar y la encuesta tuvo que ser enviada a los otros países para poder cumplir con los plazos del proyecto. Las preguntas por lo tanto sólo fueron validadas por el panel de expertos entre los cuales se encontraban el Asesor Regional de la OPS/OMS, el Director del NARMS, la Directora del CIPARS y la Líder de CORPOICA.

Además, como se mencionó anteriormente la encuesta primero se diseñó en español, luego se tradujo y finalmente se envió a los países APEC, dentro de los cuales se hablan diversos idiomas y no todas las personas que debían contestarlas tenían conocimiento avanzado del idioma inglés, por lo que pudieron no entender las preguntas. Aunque las preguntas fueron revisadas por expertos internacionales de habla inglesa, no se puede asegurar por completo que la idea original quedara plasmada de la manera en que se pensó en un principio, y tampoco se puede asegurar que las personas que contestaron las encuestas entendieron a la perfección todas las preguntas, dadas las barreras de idioma que pueden existir.

Otro aspecto interesante de la encuesta es sobre las personas que la contestaron. Los cuestionarios fueron enviados a los puntos de contacto oficiales de APEC en cada economía y se pidió a estos puntos que ellos ubicaran a la persona idónea para contestar la encuesta, debía ser además contestada de forma multidisciplinaria en conjunto entre el área de salud humana y salud animal, sin embargo no tenemos certeza de que las personas elegidas fueron las más indicadas, por lo que pueden existir algunos errores en las respuestas entregadas por falta de conocimientos específicos de las personas que contestaron la encuesta. Esta situación se discute, ya que se encontraron algunas discrepancias en las encuestas, como por ejemplo en el caso de Estado Unidos, en que contestaron que no tienen un programa de vigilancia para la resistencia antimicrobiana, sin embargo uno de los primeros programas de vigilancia integrada que se estableció en el mundo fue el NARMS en 1996 por la FDA, CDC y USDA (FDA, s/f). En relación a esta misma pregunta, existe una discordancia al comparar el resultado de los países desarrollados con los países en vías de desarrollo. En los primeros se dice que sólo en un 33% existe por ley un programa de

vigilancia de la resistencia antimicrobiana (valor que debería ser un poco más alto debido al error en la respuesta de Estados Unidos) y este valor se eleva a 73% en los de menor desarrollo, sin embargo en un 67% de los países desarrollados y en un 55% de los países en vías de desarrollo existen leyes para abordar este problema, lo cual se contradice con la pregunta anterior ya que uno de los objetivos de los programas de vigilancia es monitorear la resistencia antimicrobiana para poder desarrollar normas adecuadas para disminuir la propagación de este problema. Esto puede ser el resultado de los problemas mencionados anteriormente. Debido a esto, como esta es la primera vez que se realiza este tipo de encuesta, sería necesario tomar los datos sólo como una línea base y poder volver a revisar las preguntas y quizás integrar al equipo de profesionales de cada idioma para realizar las traducciones de las preguntas a los diferentes idiomas. Además, se podrían volver a enviar las encuestas pero directamente a las personas encargadas del tema en cada país y no a través de los puntos de contacto APEC como se debía realizar debido a las bases del proyecto.

Propuesta de los puntos que debe incorporar el sistema de vigilancia de la resistencia antimicrobiana

Respecto del tercer objetivo específico de esta memoria de título, se quiso abordar este punto en la discusión de la memoria. En nuestro país existen dos situaciones que se pudieron constatar, no se ha implementado en animales de producción un sistema de vigilancia de la resistencia y no existe un registro de la cantidad de fármacos utilizado en las producciones pecuarias. Por esta razón, se propone realizar como primera etapa un programa piloto en una producción en particular y se toma como ejemplo lo realizado en Colombia.

En el año 2007, en Colombia, nació la iniciativa de organizar un programa de vigilancia integrada de la resistencia antimicrobiana. En este país no se contaba con información sobre la prevalencia de enfermedades transmitidas por los alimentos, ni se tenían reportes sobre vigilancia en el área de salud ni producción animal (Donado-Godoy *et al*, 2015). Por esto, y porque Colombia es un país parecido a Chile en cuanto a su grado de desarrollo (Fondo Monetario Internacional, 2015), se podría usar este ejemplo como guía para implementar un sistema integrado de vigilancia en nuestro país.

Se propone en primera instancia, para lograr implementar un sistema de vigilancia integrada exitoso y que se mantenga en el tiempo, conformar un grupo de asesores internacionales y nacionales pertenecientes a organismos relevantes como la OMS, OPS, OIE, FAO y de representantes de algunos programas de vigilancia integrada que han sido exitosos, como el NARMS, CIPARS, DANMAP y COIPARS. En el pasado taller APEC “CTI 25 2014A (SCSC) – Coordinated Research Initiative for the Implementation of Antimicrobial Resistance Control Strategies” asistieron varios representantes de dichas instituciones, al igual que representantes de instituciones nacionales como del SAG, ISP, Sernapesca y miembros de la academia, entre otros, por lo que ya pudiera existir un cierto grado de cercanía que facilite la creación de este grupo de asesores. Se podrían incluir instituciones publicas de gobierno como el SAG, SERNAPESCA, ISP y la Agencia Chilena para la Calidad e Inocuidad Alimentaria (ACHIPIA), entre otras, al igual que de instituciones académicas como la Universidad de Chile. Además se debe contar con el apoyo de privados incluyendo la industria de alimentos, laboratorios privados y distribuidoras o cadenas de supermercados en caso de incluir el producto final en el sistema.

En Colombia, comenzaron con la implementación de un programa piloto para el cual se eligió sólo una área de la producción de alimentos, en ese caso la producción avícola por ser la más estandarizada. Igualmente partieron por elegir un patógeno zoonótico para incluir en el plan piloto, que fue *Salmonella spp.* por su gran impacto en la salud humana y además incluyeron algunas bacterias comensales como *E. coli*. (Donado-Godoy *et al*, 2015).

En Chile, la carne de ave muestra un claro liderazgo en cuanto al consumo interno en el país y es la más demandada en el mercado. Además, su demanda y consecuente producción han ido en aumento cada año (ODEPA, 2013). El crecimiento se debe, fundamentalmente, a que la industria avícola nacional invierte en tecnología, procesos productivos y capacitación, con especial preocupación por los temas relacionados con la sanidad animal e inocuidad, trazabilidad, bienestar animal y sustentabilidad ambiental. La producción avícola nacional está geográficamente concentrada: el 95% se ubica entre las regiones V y VI, donde un 49% de la producción de carne se presenta en la VI Región y un 37% en la Región Metropolitana. Además, está concentrada a nivel industrial, ya que existen sólo 7

empresas que operan en el país y cada una de éstas está presente en todos los procesos de la cadena productiva, desde la crianza hasta la distribución; con ello se puede asegurar un alto nivel de trazabilidad de los productos (SAG, 2006). Por estas razones podría comenzarse a realizar un programa piloto también con este rubro productivo en nuestro país. En Chile, existe también otro sistema productivo importante, que es la industria del salmón, la cual presenta mayores avances en el tema de la resistencia a los antibióticos, como el Manual de Buenas Prácticas en el Uso de Antimicrobianos y Antiparasitarios en la Salmonicultura Chilena y el Programa Sanitario General para uso de antimicrobianos en la salmonicultura. Además, actualmente existe un proyecto en curso que integra este tema. Sin embargo, como en la industria del salmón no existe una cepa zoonótica transmitida por esta especie al humano, no existe una amenaza para la salud pública, por lo que no podría realizarse un sistema de vigilancia integrado entre la salud humana y animal, por lo que debe ser abordado como hasta el momento por el Estado y la industria.

Entonces, respecto a los agentes bacterianos que deberían ser sujetos de vigilancia y que tendrían importancia de salud humana y animal, en nuestro país por un lado están las bacterias patógenas intrahospitalarias de origen humano que ya están integradas a un sistema de vigilancia que realiza el ISP como se señaló anteriormente, dentro de estas cepas el único patógeno zoonótico incluido es *Salmonella spp.*. Ahora, en el ámbito de la comunidad y para establecer un sistema integrado de vigilancia es importante un patógeno zoonótico de importancia clínica en humanos como es el caso de *Salmonella spp.*. *Salmonella spp.* es el agente etiológico de la salmonelosis, una enfermedad de transmisión alimentaria que origina millones de casos anualmente en el mundo. Esta enfermedad constituye un serio problema en el ámbito social, económico y de salud pública (ISP, 2011). Algunas serovariedades de *Salmonella* pueden infectar tanto al hombre como a los animales, en este grupo se encuentran la mayoría de las serovariedades responsables de las salmonelosis humanas. En nuestro país *Salmoenlla Enteritidis* es el patógeno responsable de las salmonelosis y su reservorio principal son las aves de corral. En algunas ocasiones, estas cepas presentan resistencia a múltiples antimicrobianos, lo que trae como consecuencia infecciones de mayor severidad y aumento de la frecuencia de fracasos en los tratamientos.

El ISP es el laboratorio oficial nacional y de referencia para *Salmonella spp.*, y le corresponde confirmar los aislamientos sospechosos de *Salmonella spp.* realizados por los laboratorios clínicos públicos y privados del país. Durante la primera mitad del año 2014 se aislaron 1.558 cepas de *Salmonella spp.* de origen humano (ISP, 2014). Entonces, en nuestro país ya se cuenta con el aislamiento y caracterización de las cepas de *Salmonella spp.* aisladas de los casos clínicos humanos ya que por ley estas deben ser enviadas al ISP (Decreto N°158). Por otro lado, en sanidad animal, el SAG tiene un programa de reducción de patógenos en el que se incluye *Salmonella spp.* En este programa se aísla *Salmonella spp.* desde muestras de carcasas de pollos y pavos, se determinaron las prevalencias nacionales de 2,50% en 2010 y de 2,36% en 2011 (SAG, 2013). Estas cepas en una proporción pequeña también son enviadas al ISP para poder determinar la serovariedad a la cual pertenecen, pero no se les realiza ningún otro estudio.

Por esto, las condiciones discutidas anteriormente indican que en Chile también se podría iniciar con un programa piloto de vigilancia integrada de la resistencia antimicrobiana, basándose en la producción avícola con *Salmonella spp.*, tanto de origen humano como animal, como el patógeno a vigilar. Se propone que podría partir en las región metropolitana y en la VI, ya que son las que concentran la mayor producción. Primero se tendría que elaborar un plan de muestreo, que sea representativo, en los sitios de producción, esta labor podría llevarse a cabo por el SAG ya que es el organismo oficial del Estado encargado de apoyar el desarrollo de la agricultura a través de la protección de la salud animal (SAG, s/f) y cuenta con el Programa de Reducción de Patógenos, el cual se centra en obtener un diagnóstico de la situación nacional respecto de la prevalencia de *Salmonella spp.* y de los niveles basales de *E. coli* de cada planta faenadora exportadora de carnes blancas y rojas (SAG, 2013).

La obtención de las muestras debe ser precisa, confiable y se debe realizar según las recomendaciones internacionales más recientes para la estandarización de este proceso y poder realizar el aislamiento del patógeno en forma óptima. Luego esta información se deberá enviar a un laboratorio de referencia nacional oficial, que cuente con la infraestructura, personal adecuado y que participe de pruebas de control de calidad internacionales, como lo recomienda la OMS. Actualmente el ISP cuenta con un laboratorio con estas características, este es el Laboratorio Biomédico del Sub-

departamento de Enfermedades Infecciosas, que realiza la confirmación para *Salmonella* de las cepas de origen humano provenientes de los centros de salud. Se propone entonces utilizar este laboratorio para que no se implemente uno nuevo. Este mismo laboratorio realiza el aislamiento, serotipificación y análisis de sensibilidad de las cepas de *Salmonella spp.* de origen humano y podría realizar el análisis para as cepas de origen aviar y comparar los resultados obtenidos, para poder integrar el sistema de vigilancia. La información recaudada debe ser correctamente analizada para poder sacar conclusiones que posteriormente se deben enviar a todos los actores involucrados, es decir los servicios de salud humana y animal, con el fin de tomar en conjunto las medidas pertinentes.

Paulatinamente, una vez que el programa piloto ya este funcionando, se podría expandir el programa a todo el territorio nacional y luego ir añadiendo más agentes patógenos o indicadores para ser vigilados como *E. coli* y *Enterococcus spp.* Una vez que eso ya esté en marcha se podrían ir agregando los demás sectores productivos de la misma manera que se partió, en un área acotada y sólo con un patógeno, para luego ir expandiendo el programa. La idea final sería poder integrar este programa con cepas aisladas desde los alimentos, de la industria farmacéutica y también de la veterinaria clínica para poder lograr tener una visión integrada del problema. De esta forma con una visión integrada en el futuro se podrían tomar medidas más significativas y que tengan un mayor impacto y que finalmente se logre afrontar el problema de la resistencia antimicrobiana que actualmente está afectando a todo el mundo.

En resumen, en Chile existen las condiciones para poder implementar un sistema de vigilancia de la resistencia antimicrobiana en el ámbito de la producción animal que podría ser integrado con la información existente del programa de vigilancia humano.

CONCLUSIÓN

1. Existe una iniciativa global de la OMS para afrontar el problema de la resistencia antimicrobiana, en la cual se dictan los requerimientos mínimos que deben cumplir los programas de vigilancia. Estos requerimientos consideran las diferencias que existen entre los países.
2. En la mayoría de los países encuestados se cuenta con las herramientas para realizar una vigilancia de la resistencia antimicrobiana solamente en el área de medicina humana, y solo en los países más avanzados se extienden estas medidas en el área de la medicina veterinaria.
3. En Chile solamente existe un programa de vigilancia de la resistencia antimicrobiana para las infecciones intrahospitalarias, el cual incluye el patógeno zoonótico *Salmonella* spp.
4. En nuestro país existen las herramientas, conocimientos, laboratorios y capacidades tanto físicas como técnicas para poder implementar un sistema de vigilancia integrada.
5. Para gestionar mejor los recursos económicos y técnicos debería realizarse un programa piloto de la vigilancia integrada como punto de partida para luego evaluar su funcionamiento y realizar las correcciones pertinentes antes de implementar un programa nacional.
6. El sector de producción avícola y al patógeno zoonótico *Salmonella* spp., integrando datos existentes del ISP (ámbito humano) con datos recopilados por el SAG (ámbito animal), podrían ser parte de este programa piloto debido a que se cuenta actualmente con estos datos, con las cepas, con los conocimientos técnicos y con los laboratorios de referencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS). 2014. Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antibióticos. [en línea]. <<http://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/docs/plan-estrategico-antibioticos.pdf>> [consulta : 27-02- 2015].

ARRIBAS, M. 2004. Diseño y validación de cuestionarios. Matronas prof. 5(17)

CABRERA, P. 2010. Utilización de antibióticos de uso humano en caninos y felinos atendidos en la clínica de pequeños animales de la Universidad Nacional de Colombia. [en línea]. <<http://www.bdigital.unal.edu.co/2708/1/192246.2010.pdf>> [consulta: 20-10-2015].

CHILE, MINISTERIO DE AGRICULTURA. 2006. Resolución N°1992 Establece nómina de aditivos autorizados para la elaboración y fabricación de alimentos y suplementos para animales y deroga resoluciones que indica. 5 mayo 2006.

CHILE, MINISTERIO DE AGRICULTURA, SERVICIO AGRICOLA Y GANADERO. s.f.. ¿Cómo se define un medicamento de uso veterinario? [en línea]. <<http://www.sag.cl/ambitos-de-accion/como-se-define-un-medicamento-de-uso-veterinario>> [consulta: 20-10- 2015].

CHILE, MINISTERIO DE AGRICULTURA, SERVICIO AGRICOLA Y GANADERO. s.f.. ¿Qué es y qué hace el SAG?. [en línea]. <<http://www.sag.cl/quienes-somos/que-es-y-que-hace-el-sag>> [consulta: 24-02- 2016].

CHILE, MINISTERIO DE AGRICULTURA, SERVICIO AGRICOLA Y GANADERO. s.f.. Programa de Control de Residuos (PCR). [en línea]. <<http://www.sag.gob.cl/ambitos-de-accion/programa-de-control-de-residuos-pcr>> [consulta: 30-03- 2016].

CHILE, MINISTERIO DE AGRICULTURA, SERVICIO AGRICOLA Y GANADERO. s.f.. Sistema medicamentos veterinarios. [en línea]. <http://medicamentos.sag.gob.cl/ConsultaUsrPublico/BusquedaMedicamentos_1.asp > [consulta: 21-10- 2015].

CHILE, MINISTERIO DE AGRICULTURA, SERVICIO AGRICOLA Y GANADERO. 1996. Resolución N°3599 Prohíbe el uso de fármacos que contengan cloranfenicol o cualquiera de sus sales, en animales cuyos productos y subproductos sean destinados a la alimentación humana. 29 noviembre 1996.

CHILE, MINISTERIO DE AGRICULTURA, SERVICIO AGRICOLA Y GANADERO. 2006. Caracterización de la industria avícola nacional. [en línea]. <http://www2.sag.gob.cl/Pecuaria/bvo/BVO_6_numero_especial_oct_2006/articulos/industria_nacional.pdf > [consulta: 23-02- 2016].

CHILE, MINISTERIO DE AGRICULTURA, SERVICIO AGRICOLA Y GANADERO. 2009. Memoria del Codex Alimentarius en Chile, Periodo 1997-2009. [en línea]. <http://www.sag.cl/sites/default/files/Codex_Memoria%202009.pdf > [consulta: 20-10- 2015].

CHILE, MINISTERIO DE AGRICULTURA, SERVICIO AGRICOLA Y GANADERO. 2013. Registro de Productos Farmacéuticos de Uso Veterinario. [en línea]. <<http://www.chileatiende.cl/fichas/ver/2548> > [consulta: 19-10- 2015].

CHILE, MINISTERIO DE AGRICULTURA, SERVICIO AGRICOLA Y GANADERO. 2013. Programa de Reducción de Patógenos (PRP) Resultados 2010 – 2011. [en línea]. < http://www2.sag.gob.cl/Pecuaria/bvo/BVO_16_octubre-2013/articulos_PDF/unidades/programa_reduccion_patogenos_result_2010-2011_oct-2013.pdf> [consulta: 02-02- 2016].

CHILE, MINISTERIO DE ECONOMIA, FOMENTO Y TURISMO, SERNAPESCA, s.f.. Control de Productos Farmacéuticos. [en línea]. <https://www.sernapesca.cl/index.php?option=com_content&view=article&id=133&Itemid=295 > [consulta: 09-11- 2015].

CHILE, MINISTERIOS DE SALUD. 2004. Decreto N°158 Reglamento sobre notificación de enfermedades transmisibles de declaración obligatoria. 22 octubre 2004.

CHILE, MINISTERIO DE SALUD. 2013. Informe de Vigilancia de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud. [en línea]. <http://web.minsal.cl/sites/default/files/files2/Informe_Vigilancia_Epidemiologica_IAAS_2013.pdf > [consulta: 20-10- 2015].

CHILE, MINISTERIO DE SALUD, INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA. 2011. Vigilancia de *Salmonella spp.*. [en línea]. < <http://www.ispch.cl/content/15065>> [consulta: 24-02- 2016].

CHILE, MINISTERIO DE SALUD, INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA. 2014. Vigilancia de laboratorio *Salmonella spp.* 2009-2014. [en línea]. < [http://www.ispch.cl/sites/default/files/Boletin%20Salmonella%202009-2014%20\(23-10-2014\)%20.pdf](http://www.ispch.cl/sites/default/files/Boletin%20Salmonella%202009-2014%20(23-10-2014)%20.pdf)> [consulta: 24-02- 2016].

CHILE, MINISTERIO DE SALUD, INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA. 2015. Vigilancia de Resistencia a antimicrobianos en bacterias que pueden producir infecciones asociadas a la atención en salud. [en línea]. <http://www.ispch.cl/sites/default/files/ResistenciaAntibioticosV2-06072015A_0.pdf> [consulta: 20-10- 2015].

CHILE, MINISTERIO DE SALUD, SUBSECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA. 2010. Decreto N°71 Modifica Decreto N°977, de 1996. 23 agosto 2010.

CERVANTES, H. 2012. El uso de antibióticos en la producción avícola: pasado, presente y futuro. V Congreso Colegio Latinoamericano de Nutrición Animal. [en línea]. <<http://www.elsitioavicola.com/articles/2301/el-uso-de-antibioticos-en-la-produccion-avicola-pasado-presente-y-futuro>> [consulta : 26-02- 2015].

DANISH INTEGRATED ANTIMICROBIAL RESISTANCE MONITORING AND RESEARCH PROGRAMME (DANMAP). 2015. [en línea]. <<http://www.danmap.org/About%20Danmap.aspx>> [consulta : 04-03- 2015].

DAVIES, J.; DAVIES, D. 2010. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 74(3): 417–433.

DONADO-GODOY, P.; CASTELLANOS, R.; LEÓN, M.; AREVALO, A.; CLAVIJO, V.; BERNAL, J.; LEÓN, D.; TAFUR, M.; BYRNE, B.; SMITH, W.; PEREZ-GUTIERREZ, E. 2015. The Establishment of the Colombian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Surveillance (COIPARS): A Pilot Project on Poultry Farms, Slaughterhouses and Retail Market. *Zoonoses Public Health*. 62 (Suppl 1): 58–69.

FERNÁNDEZ, H. 2010. Uso Extra Etiqueta de Medicamentos Aprobados para Animales. [en línea]. <
<http://historico.sag.gob.cl/common/asp/pagAtachadorVisualizador.asp?argCryptedData=G P1TkTXdhRJAS2Wp3v88hDSEaq%2FT6oT%2FR6XKPmjAB0k%3D&argModo=&arg Origen=BD&argFlagYaGrabados=&argArchivoId=30682> > [consulta: 20-10- 2015].

FONDO MONETARIO INTERNACIONAL. 2015. Statistical Appendix [en línea]. <
<http://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2015/02/pdf/statapp.pdf> > [consulta: 04-05- 2016].

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). s.f.. The National Antimicrobial Resistance Monitoring System. [en línea]. <
<http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/SafetyHealth/AntimicrobialResistance/NationalAntimicrobialResistanceMonitoringSystem/> [consulta: 19-02- 2016].

MARSHAL, B.; LEVY, S. 2011. Food animals and antimicrobials: impacts on human health. *Clin. Microbiol. Rev.* 24(4): 718–733.

OFICINA DE ESTUDIOS Y POLITICAS AGRARIAS. s.f.. Carnes. [en línea]. <
<http://www.odepa.cl/rubro/carne/> > [consulta: 20-10- 2015].

OFICINA DE ESTUDIOS Y POLITICAS AGRARIAS. 2013. Industria Avícola. [en línea]. <
<http://www.odepa.cl/odepaweb/publicaciones/doc/10530.pdf> > [consulta: 23- 02- 2016].

OFICINA DE ESTUDIOS Y POLITICAS AGRARIAS. 2014. Sector pesquero: evolución de sus desembarques, uso y exportación en las últimas décadas. [en línea]. <
http://www.odepa.cl/wp-content/files_mf/1392915533Sectorpesca201402.pdf > [consulta: 20-10- 2015].

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL (OIE). 2013. Código sanitario para los animales acuáticos. [en línea]. <http://www.oie.int/fileadmin/Home/esp/Internationa_Standard_Setting/docs/pdf/E_Update_2012_AC_Chapter_6.5.pdf> [consulta : 11-11- 2015].

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). 2011. Critically important antimicrobials for human medicine. [en línea]. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77376/1/9789241504485_eng.pdf> [consulta : 13-11- 2015].

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). 2011. The worlds medicines situation 2011, rational use of medicines. [en línea]. <<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18064en/s18064en.pdf>> [consulta : 16-01- 2015].

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). 2012. The evolving threat of antimicrobial resistance, options for action. [en línea]. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44812/1/9789241503181_eng.pdf> [consulta : 16-01- 2015].

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). 2013. Guide for establishing laboratory-based surveillance for antimicrobial resistance. [en línea]. <<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s20135en/s20135en.pdf>> [consulta : 10-11- 2015].

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). 2013. Integrated surveillance of antimicrobial resistance, guidance from WHO advisory group. [en línea]. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91778/1/9789241506311_eng.pdf> [consulta : 10-11- 2015].

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). 2013. Technical consultation: Strategies for global surveillance of antimicrobial resistance. [en línea]. <<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21633en/s21633en.pdf>> [consulta : 16-01- 2015].

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). 2015. Surveillance of antimicrobial resistance. [en línea]. <<http://www.who.int/drugresistance/surveillance/en/>> [consulta: 02-02- 2016].

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). 2015. Antimicrobial resistance. [en línea]. <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>> [consulta: 19-04- 2016].

PUBLIC HEALTH AGENCY OF CANADA. 2007. About CIPARS. [en línea]. <<http://www.phac-aspc.gc.ca/cipars-picra/about-eng.php>> [consulta : 04-03- 2016].

SAN MARTIN, B.; GALLARDO, A.; MEDINA, P. 2014. Manual de buenas prácticas en el uso de antimicrobianos y antiparasitarios en la salmonicultura chilena. 2ª ed. Laboratorio de Farmacología Veterinaria, Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias, Universidad de Chile.

SANTOLAYA, M. 2003. Implementación de una red nacional para la vigilancia de resistencia de agentes patógenos a antimicrobianos según síndromes clínicos. Rev Chil Infect. 20 (2): 87-8

SIMONSEN, G.; TAPSALL, J.; ALLEGIANZE, B.; TALBOT, E.; LIZZARI, S. 2004. The antimicrobial resistance containment and surveillance approach — a public health tool. Bull World Health Organ. 82(12): 928-934.

ZAMBRANO, F. 2014. Resistencia Antimicrobiana en productos pecuarios: Normativa nacional e internacional. In: Hacia el desarrollo de una vigilancia integrada de resistencia a antimicrobiana. Santiago, Chile. 9 diciembre 2014. Organización Panamericana de Salud (OPS) y Agencia Chilena para la Calidad e Inocuidad Alimentaria (ACHIPIA).

ANEXOS

Anexo 1: Encuesta

1) List the 5 bacterial zoonotic diseases and/or foodborne diseases that represent the major challenge for public health in your economy.

2) List the 5 bacterial infectious diseases that represent the major challenge for public health in your economy. (You are allowed to repeat from the above)

3) How would you describe the awareness of antimicrobial resistance in human infectious diseases in your economy? High Medium Low None Not known

4) How would you describe the awareness of agriculture/veterinary use of antimicrobials and their contribution to AMR in human infectious diseases in your economy? High Medium Low None Not known

5) What would be the level of awareness in each of these different groups?

Politicians	<input type="checkbox"/> High	<input type="checkbox"/> Medium	<input type="checkbox"/> Low	<input type="checkbox"/> None	<input type="checkbox"/> Not known
Health Staff	<input type="checkbox"/> High	<input type="checkbox"/> Medium	<input type="checkbox"/> Low	<input type="checkbox"/> None	<input type="checkbox"/> Not known
Veterinary Staff	<input type="checkbox"/> High	<input type="checkbox"/> Medium	<input type="checkbox"/> Low	<input type="checkbox"/> None	<input type="checkbox"/> Not known
Farmworkers	<input type="checkbox"/> High	<input type="checkbox"/> Medium	<input type="checkbox"/> Low	<input type="checkbox"/> None	<input type="checkbox"/> Not known
Pharmaceutical Industry	<input type="checkbox"/> High	<input type="checkbox"/> Medium	<input type="checkbox"/> Low	<input type="checkbox"/> None	<input type="checkbox"/> Not known
Agroindustry	<input type="checkbox"/> High	<input type="checkbox"/> Medium	<input type="checkbox"/> Low	<input type="checkbox"/> None	<input type="checkbox"/> Not known
General Public	<input type="checkbox"/> High	<input type="checkbox"/> Medium	<input type="checkbox"/> Low	<input type="checkbox"/> None	<input type="checkbox"/> Not known
Mass Media	<input type="checkbox"/> High	<input type="checkbox"/> Medium	<input type="checkbox"/> Low	<input type="checkbox"/> None	<input type="checkbox"/> Not known
Academics	<input type="checkbox"/> High	<input type="checkbox"/> Medium	<input type="checkbox"/> Low	<input type="checkbox"/> None	<input type="checkbox"/> Not known
Governmental Institutions	<input type="checkbox"/> High	<input type="checkbox"/> Medium	<input type="checkbox"/> Low	<input type="checkbox"/> None	<input type="checkbox"/> Not known

6) Of the following matters: Which ones are of most concern in addressing the issue of antimicrobial resistance in your economy?

1. Lack of Antibiotic (AB) registry
2. Lack of alternatives to AB
3. Use of AB as growth promoters
4. Lack of legislation to monitor or control use of AB
5. Lack of audit of AB use at farm or veterinary clinics
6. Nonexistence of AMR surveillance programs (in human health)
7. Nonexistence of AMR surveillance programs (in food/animals)
8. Use of critically important AB for humans used in Agroindustry
9. Lack of prescription for veterinary AB sales
10. Lack of technical knowledge of AMR
11. Lack of resources to take actions on this issue

7) Does a National Regulatory Authority (NRA) in charge of the registry and authorization of drugs for human use exist in your economy? Yes No Not known

8) Does a List of Essential Drugs (LED) exist in your economy? Yes No Not known

9) Does a government agency in charge of the registry and authorization of drugs for veterinary use exist in your economy? Yes No Not known

10) Does this control take place with traceability (series control throughout the food chain) program for the use of these drugs? Yes No Not known

11) Does a program for the control of veterinary drug residues in food and/or the environment exist in your economy? Yes No Not known

12) The list of authorized veterinary drugs in your economy corresponds to:

Own legislation Own legislation in line with Codex Only Codex Don't have

13) In your economy, do national standards or guidance to address AMR exist (i.e. hospital infection control, prudent use guidelines etc.?) Yes No Not known

14) In your economy, by law: ¿Do AMR surveillance programs exist?

Yes No Not known

15) In your economy, do national standards to approach AMR exist?

Yes No Not known

16) If your previous answer is yes, please indicate (mark with an X if isolation from these samples is performed):

Bacterial Genus	Isolated from humans	Isolated from animals	Isolated from food
------------------------	-----------------------------	------------------------------	---------------------------

17) In your economy: ¿Which institution is responsible for AMR surveillance?

Indicate if this institution is of:

Government University Private Other

18) Does a report of epidemiological surveillance (5 years old or less) in humans exist in your economy? Yes No Not known

19) ¿Are concrete actions taken with the results of surveillance reports on AMR in humans? Yes No Not known

20) Does a report of epidemiological surveillance (5 years old or less) on AMR in animals exist in your economy? Yes No Not known

21) ¿Are concrete actions taken with the results of surveillance reports in animals?

Yes No Not known

22) Is there a mechanism, on a national level, which coordinates AMR activities in your economy? Yes No Not known

23) If you previous answer is yes, indicate the institution and the position of the person in charge.

24) If you answered yes in question n° 22: Who is represented in the coordination mechanism? Mark the institutions and specialty in charge.

<i>Institutions</i>	<i>Technical specialties</i>
<input type="checkbox"/> Not known	<input type="checkbox"/> Not known
<input type="checkbox"/> Ministry of Health	<input type="checkbox"/> Infectious Disease
<input type="checkbox"/> Ministry of Agriculture	<input type="checkbox"/> Tuberculosis
<input type="checkbox"/> Regulatory Authority for Human drugs	<input type="checkbox"/> Pharmacy
<input type="checkbox"/> Regulatory Authority for Animal drugs	<input type="checkbox"/> Microbiology
<input type="checkbox"/> Food Safety Authority	<input type="checkbox"/> Infection Prevention
<input type="checkbox"/> Epidemiological Surveillance Coordinator	<input type="checkbox"/> Epidemiology
<input type="checkbox"/> Hospitals (on a National level)	<input type="checkbox"/> Veterinary
<input type="checkbox"/> Hospitals (on a sub-national level)	<input type="checkbox"/> Animal Husbandry
<input type="checkbox"/> Patient groups and/or civil society groups	<input type="checkbox"/> Aquaculture
<input type="checkbox"/> Professional Associations	<input type="checkbox"/> Food Safety
<input type="checkbox"/> Networks	<input type="checkbox"/> Other (please specify)
<input type="checkbox"/> Universities	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Research Institutions	_____
<input type="checkbox"/> Other (please specify)	

<input type="checkbox"/> _____	
-----------------------------------	--

25) If your previous answers were negative indicate a possible institution that could take care of coordinating a AMR national surveillance system:

26) Does the national surveillance system for AMR receive any founding? Yes No
Not known. Is this founding: Public Private Public/Private

27) Does a management plan for the national surveillance system for AMR exist in your economy? Yes No Not known

28) Is the AMR management plan active? (for ex: were there any meetings in the last year?)
 Yes No Not known

29) Does the management plan include indicators and/or goals? Yes No Not known

30) Is there a national report on AMR progress (updated in the last 5 years)?
 Yes No Not known

31) Is there an official National Reference Laboratory (NRL) (or some other key public laboratory performing some or all of the typical tasks of NRL) for AB susceptibility testing? Yes No Not known

32) Does the NRL (or other key laboratory) participate in a program of External Quality Assessment for antimicrobial susceptibility testing? Yes No Not known

33) Does your legislation allow the sale of antimicrobials for human use without a prescription? Yes No Not known

34) Does your legislation allow the sale of antimicrobials for animal use without a prescription? Yes No Not known

35) If your answer is negative, what mechanisms does the National Regulatory Authority use to implement the use of AB only with prescription?

Sale with prescription (without stamp or retention) Stamp on the prescription

Prescription retention Central computerized system No actions are taken

36) Have there been any public education campaigns on the correct use of antimicrobials for human use in the last two years? Yes No Not known

37) Have there been any public education campaigns on the correct use of antimicrobials for animal use in the last two years? Yes No Not known

38) Is there any legislation to control the use of AB in animal husbandry?

Yes No Not known

39) Are there standards for the monitoring of AMR in animal husbandry environments?

Yes No Not known

40) Does the National Regulatory Authority uses any mechanism to implement the requirements for the rational use of antimicrobials in the field of animal husbandry?

Yes No Not known

41) Is there a national program of mandatory reporting of infectious diseases in human patients? Yes No Not known

42) If your previous answer is yes, are there specific measures to control the AMR included in the mandatory reporting of infectious diseases in human patients?

Yes No Not known. List the bacteria included in this program:

43) What proportion of tertiary hospitals have control programs on AMR of mandatory reporting of infectious diseases in human patients?

44) Is there in the economy "research and development" (R & D) related to AMR? If there is, please identify the area of R & D (i.e. epidemiological studies, assessment of resistance mechanisms). Yes No Not known

45) If your answer to the previous question is yes, which institutions carry out the research?

Government University Private Public/Private

46) Prioritize 5 actions that you consider necessary to generate an integrated AMR surveillance (humans, animals and food) plan on AMR in your economy.