

ANTIBIOTICOS Y ACUICULTURA UN ANALISIS DE SUS POTENCIALES IMPACTOS PARA EL MEDIO AMBIENTE, LA SALUD HUMANA Y ANIMAL EN CHILE

INTRODUCCION

Los antibióticos y otros agentes antimicrobianos son usados extensivamente en diversas actividades, entre las cuales encontramos su uso terapéutico y profiláctico en medicina humana y veterinaria, incluyéndose en esta última la ganadería, la agricultura y la acuicultura. El uso de antibióticos en estas dos actividades es, generalmente, indiscriminado y sin una racionalidad científica ni económica clara, acompañándose de una serie de repercusiones para la salud humana y animal, además del correspondiente impacto en el medio ambiente. Entre estas repercusiones se incluyen el aumento de las infecciones por bacterias resistentes a los antibióticos en las poblaciones humanas y animales, alteraciones importantes de las relaciones ecológicas entre bacterias, humanos y animales y su medio ambiente, y la contaminación de los productos de estas actividades y del medio ambiente con antibióticos residuales que preservan su capacidad antibiótica.

El fracaso en el tratamiento de una infección producida por una bacteria resistente es, indudablemente, un evento con proyecciones de salud pública, económicas y éticas, y el aumento de infecciones severas producidas por ellas agrega también una dimensión social a este problema. La dimensión social y pública de estas situaciones también está influida por la globalización de la resistencia a los antibióticos, dada la habilidad de las bacterias resistentes para diseminarse extensivamente a través de las poblaciones humanas, animales y vegetales, además del medio ambiente, sin respetar límites geográficos ni políticos. La comercialización mundial de productos alimenticios, potencialmente contaminados con antibióticos

residuales, también agrega dimensiones económicas y éticas a este fenómeno. La primera está dado por el mayor costo que significa tratar infecciones producidas por bacterias resistentes, mientras que la mayor morbilidad y mortalidad de estas infecciones, las cuales teóricamente son prevenibles, hace que se configure la dimensión ética del problema.

El reconocimiento de que la contaminación ambiental con antibióticos genera una selección de bacterias resistentes a ellos envuelve a muchas entidades y factores, incluyendo compañías farmacéuticas, gobiernos, entes privados, y organizaciones internacionales. Esto además de factores médicos, económicos, industriales y educacionales, también le agrega una dimensión social, pública y económica a este problema. Es por ello que el uso indiscriminado de antibióticos es democrática, amplia y permanente-mente discutido en las más diversas instituciones en el mundo como el Parlamento Inglés y el Parlamento en los Estados Unidos, la Organización Mundial de la Salud, la Comunidad Europea, y las Academias de Ciencias y organizaciones técnicas en Europa y los Estados Unidos, además de las organizaciones de consumidores y profesionales relacionados con el tema.

Autor:

Felipe Cabello Cárdenas
Profesor de Microbiología y Medicina
New York Medical College

Editado por:

Daniela Doren
Periodista - Fundación Terram

En Chile, a pesar de que las infecciones con bacteria resistentes a los antibióticos y la contaminación ambiental con estos, constituyen problemas graves de salud pública, implicando un costo humano y económico importante, la discusión se ha mantenido generalmente a nivel de los grupos profesionales que se les relacionan, sin grandes repercusiones públicas, políticas ni sociales que cuestionen y analicen las causas y los costos individuales y sociales de esta situación. Por ejemplo, se saluda correctamente como un avance la restricción de la venta de antibióticos para uso humano en el país, mientras que el uso indiscriminado y sin restricciones de antibióticos en las industrias avícola y acuícola permanecen sin discusión, a pesar de que en ellas las prácticas del uso de antibióticos alcanzan proporciones que probablemente sobrepasan el uso en medicina humana, lo que tiene importantes proyecciones de salud pública y ambientales. Sin embargo, creemos que la racionalidad científica y económica del uso de antibióticos en estas industrias debiera ser democráticamente analizado y discutido ya que, sin lugar a dudas, se acompaña de consecuencias sanitarias, económicas y ambientales que afectan a toda la población. Este análisis y discusión está hecho con el propósito de comenzar este necesario y atrasado debate.

GANADERIA Y RESISTENCIA A ANTIBIOTICOS

Durante los últimos cincuenta años, el desarrollo de la producción de animales a nivel industrial en agricultura, incluyendo la ganadería y la avicultura, se ha acompañado de la introducción en ella del uso de antibióticos de manera substancial (15, 42, 43, 46, 72, 76). Esta práctica está influida por el objetivo económico de acelerar y alcanzar un mayor crecimiento animal, con un mecanismo que hasta hoy permanece indefinido, y que probablemente incluye un aumento en la eficiencia nutricional de los alimentos adicionados con antibióticos (13, 42, 43, 46, 70, 72, 76). Los antibióticos también son usados en ganadería con el objetivo de prevenir infecciones y enfermedades bacterianas del ganado, cuyo aumento se debe al desarrollo de tecnologías ganaderas higiénicamente deficientes que aumentan la susceptibilidad de los animales a la infección y a la diseminación de patógenos entre ellos (45, 68). Por último, los antibióticos también son usados en el tratamiento de infecciones bacterianas en animales, las cuales en la ganadería industrial han aumentado debido a técnicas ganaderas higiénicamente deficientes que, además, facilitan su diseminación entre las poblaciones de animales (46, 70). (Figure 1), (Tabla 1).

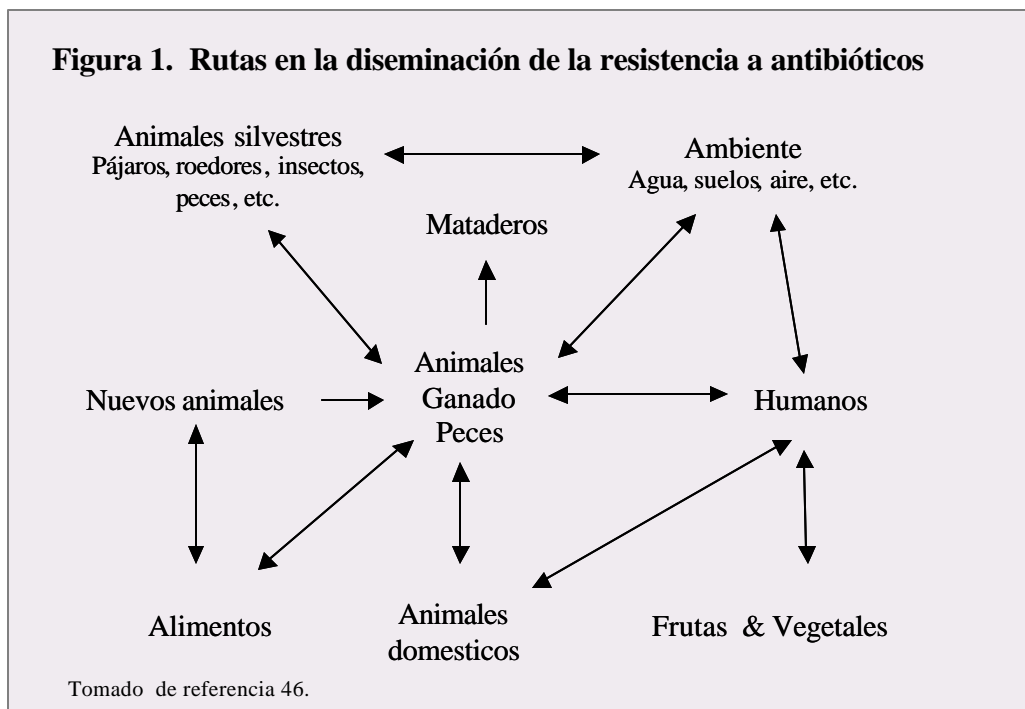


Tabla 1. Uso de antimicrobianos en ganadería				
Tipo de uso		Forma de administracion	Administración a individuos o grupo ^a	Animales enfermos
Terapéutico	Terapia	Inyección, Alimento, Agua	Individuo o Grupo	Animales: individuos o grupos; incluye animales que no están enfermos o con enfermedad
Metafilaxis	Profilaxis de enfermedad terapia	Inyección, Alimento, Agua	Grupo	Algunos
Profilaxis	Prevención de enfermedad	Alimento	Grupo	Ninguno o enfermedad
Subterapéutico	Estimular crecimiento	Alimento	Grupo	Ninguno o enfermedad subclínica
	Aumentar la eficacia del alimento	Alimento	Grupo	Ninguno
	Profilaxis	Alimento	Grupo	Ninguno

^a Animales son agrupados : jaulas, gallineras, establos, piscinas y otros. Tomada de referencia 46.

El empleo de antibióticos en ganadería, mayoritariamente injustificado ya que carece de racionalidad terapéutica y frecuentemente es el resultado de prácticas ganaderas deficientes y susceptibles de ser corregidas (46, 70), ha generado un aumento de la resistencia a antibióticos en bacterias aisladas de animales y de sus productos (carne, productos lácteos, huevos), un aumento en la transmisión de los genes de esa resistencia, y de bacterias resistentes de origen animal a la flora normal en la población humana (16, 32, 46). Esta práctica también ha producido una gran contaminación con antibióticos en diversos nichos ecológicos, ya que estas sustancias son agregadas en masa a los alimentos y al agua que consumirán grandes grupos de animales, mientras que aquellos no consumidos son eliminados al ambiente sin modificación (32, 46, 53). Además, los animales eliminan por la orina y las deposiciones parte de los antibióticos que consumen y sus metabolitos, sustancias que muchas veces conservan su actividad antibacteriana (46). Estos procesos, también, generan la circulación de bacterias resistentes y antibióticos en el ambiente, fenómeno que incluye a animales domésticos y silvestres, plantas y frutas, la atmósfera, ríos, lagos y suelo, ya que estos aparentemente circunscritos y diferentes ambientes ecológicos carecen de fronteras físicas desde el punto de vista de la diseminación de los antibióticos y de las bacterias resistentes (Figure 1), (46, 53, 70).

La gran consecuencia de estos procesos en el campo de la agricultura ha sido una evolución creciente hacia generación de resistencia a los antibióticos de las bacterias patógenas que afectan a animales y a humanos, lo cual ha interferido de manera importante con el uso terapéutico de ellos en el tratamiento de infecciones en veterinaria y en medicina humana (42, 43, 46, 53, 70). Estos problemas han aumentado la morbilidad y la mortalidad de las enfermedades producidas por estas bacterias resistentes, elevando además de manera importante los costos de su tratamiento y de su prevención (43, 65, 70). Esta situación ha producido en Europa y en Norte América anglosajona una nueva conciencia para apreciar estos fenómenos, generando iniciativas gubernamentales y privadas destinadas a limitar drásticamente el uso indiscriminado de antibióticos a todo nivel, incluyendo la agricultura y la acuicultura (34, 42, 70, 76). Por ejemplo, por más de 20 años la Comunidad Europea ha restringido el uso no terapéutico de antibióticos en ganadería, y la introducción de nuevos antibióticos para uso animal y agrícola en Estados Unidos y Europa debe, en cada caso, ser aprobado por las Instituciones gubernamentales responsables de la vigilancia y el control de estos problemas (32, 34, 42, 46, 70). Estas iniciativas también incluyen mejorar los aspectos higiénicos de la agricultura y de la crianza de animales, fortalecer las estructuras y las organizaciones responsables de detectar, evaluar y prevenir la aparición de estos fenómenos, además de crear los marcos educacionales y legales que

propendan a un adecuado y prudente uso de antibióticos en todas las actividades humanas (32, 34, 46, 70).

EVOLUCION DE LA RESISTENCIA BACTERIANA A ANTIBIOTICOS

La aparición de la resistencia bacteriana a antibióticos en agricultura, ganadería y acuicultura y su pasaje al entorno humano es claramente explicada por los fundamentos básicos de la Teoría de la Evolución de Darwin y es, probablemente, una de las manifestaciones más claras del poder analítico y predictivo de ella para explicar fenómenos biológicos (4, 13, 19, 40, 69). De esta forma, la evolución de la resistencia a antibióticos encuentra su sustrato biológico en la variación genética espontánea producida en el material genético bacteriano a través de los fenómenos de mutación y de intercambio de material genético entre bacterias, y de la subsecuente selección de estas variantes por la presencia de antibióticos en su entorno, sea este el individuo infectado o el medio ambiente terrestre y acuático (4, 13, 19, 40, 69), (Tabla 2). La rápida multiplicación bacteriana, que produce un alto número de generaciones en un reducido número de horas (4, 13), la haploidía de su material genético que favorece una rápida expresión de la variación genética (4, 13), la complejidad y los altos números de individuos de las poblaciones bacterianas en el ambiente que favorecen también la variación genética, ya sea por mutación o por transferencia de la información genética horizontal, y la habilidad de las bacterias para ser transportadas activa y pasivamente a diversos nichos ecológicos por diversos tipos de vectores animados e inanimados, también propenden a

Tabla 2: Mecanismos Responsables de la Variación Genética en Poblaciones Bacterianas

1.	Mutación
2.	Intercambio Genético
	• Transformación
	• Conjugación
	• Transducción
3.	Migración

la aparición de resistencia a antibióticos, y a su subsiguiente selección y diseminación en el ambiente y en las poblaciones animales y humanas (41, 42, 52, 53).

La habilidad de las bacterias para evolucionar hacia la resistencia a antibióticos se ve también incrementada por estructuras genéticas que en algunas oportunidades favorecen una alta frecuencia de mutaciones espontáneas (4, 13, 19) y por una serie de mecanismos biológicos que facilitan el intercambio genético entre bacterias y entre las moléculas de material genético de una misma bacteria (4, 13, 19). Estos mecanismos incluyen los de transformación, transducción y conjugación, además de los de transposición e integración, siendo estos últimos responsables del intercambio genético entre moléculas de una misma bacteria (4, 13, 19). Todos estos mecanismos han jugado roles importantes en la aparición de bacterias resistentes a los antibióticos en agricultura y en su diseminación a poblaciones humanas, donde han complicado la terapéutica de las enfermedades producidas por estas bacterias (4, 13, 19, 23).

La efectividad de estos mecanismos genéticos bacterianos en generar poblaciones de patógenos humanos resistentes a los antibióticos puede apreciarse en el hecho que el *Vibrio cholera* causante de la epidemia latino americana de cólera a comienzos de los años noventa, se hizo resistente a los antibióticos en el Ecuador (3, 74). En este país, la epidemia de cólera comenzó entre los trabajadores de la acuicultura de camarones en Guayaquil, industria en la cual los antibióticos son usados indiscriminadamente en la profilaxis de infecciones producidas por *Vibrios* que no pertenecen al grupo de *V. cholera* y que probablemente transmitieron la resistencia a antibióticos a este último patógeno (3, 74). Estos mecanismos evolutivos básicos de las bacterias, y que definen a la materia viviente, no son susceptibles, en general, de modificación y, por lo tanto, la prevención del problema de la aparición de resistencia a antibióticos en bacterias debería centrarse en la modificación de las presiones selectivas responsables de este fenómeno y de las cuales la más importante es el uso indiscriminado de antibióticos en las más diversas actividades humanas (42, 43, 70). Es más, numerosos estudios han demostrado que una disminución, ya sea del uso racional o del uso indiscriminado de

antibióticos en general, se acompaña de una disminución de la resistencia bacteriana a ellos (42, 43, 46, 53).

ACUICULTURA Y RESISTENCIA A ANTIBIOTICOS

Los antibióticos son solamente un grupo de una gama de sustancias que se usan en acuicultura y que puede tener efectos colaterales indeseables sobre el ambiente y la salud de las poblaciones humanas y animales (Tabla 3). Los estudios sobre el uso de antibióticos en acuicultura y sus repercusiones para la salud humana

y animal, debido a la breve historia de esta práctica, son menos numerosos que aquellos publicados sobre el uso de antibióticos en la industria ganadera y avícola (1, 10, 22, 28, 30). Sin embargo, en los estudios ya publicados se advierten similitudes importantes respecto de las potenciales repercusiones de este uso de antibióticos en acuicultura para la salud humana y animal y para la contaminación ambiental con antibióticos (1, 3, 10, 22, 28, 30). Por ejemplo, pareciera que una parte importante de los antibióticos usados en acuicultura tampoco tuviera una indicación terapéutica clara y racional (1, 3, 30, 54, 64, 67, 68),

Tabla 3: Substancias químicas usadas en acuicultura y sus efectos ambientales

Tipos de sustancia	Ejemplos	Riesgos	Uso
Antibióticos	Oxitetraciclina; Sulfadimetoxina-ormetoprim; Amoxicilina	Selección de bacterias resistentes, residuos en alimentos	Uso en profilaxis y tratamiento de infecciones
Parasiticidas	Cypermethrin (Excis®) Carbaryl (Sevin®) Trichlorfon FormalinV (Parasite-S®)	tóxico para animales marinos tóxico para animales marinos tóxico para animales marinos tóxico; irritante	Tratamiento de piojos marinos en salmones Reduce infestaciones con camarones en cultivos de ostras Parasiticida en cultivos de peces tropicales Fungicida, controla protozoos, y trematodos en peces
Fertilizantes	Nitrógeno, fósforo y metales	Eutrofización	Estimula la producción de algas y bacterias
Anestésicos	Metanosulphonate (Tricaine-S®)	Carcinógeno	Anestesia de peces
Hormonas ovulantes	Gonadotrofina coriónica (Chondon®)	Mínimos	Induce ovulación en peces
Oxidantes	Permanganato de potasio Agua oxigenada Hipoclorito de calcio	Explosivo; irritante Irritante tóxico; irritante	Antibacteriano y algicida
Algicidas y Herbicidas	Sulfato de cobre Cobre quelado ¹ Simazina 2,4-D Bromuros Ricino oleato de potasio	Tóxico para toda la vida acuática; irritante tóxico para toda la vida acuática Carcinógeno; tóxico hepático y tiroideo tóxico hematológico; hepático y renal; carcinógeno tóxico renal Mínimo	Fungicida y herbicida

¹ Tomado de referencia 30

y pareciera que fueran más bien usados para corregir las deficiencias higiénicas de prácticas de cultivo inadecuadas y para prevenir, sin gran costo aparente, potenciales enfermedades bacterianas de peces (1, 3, 30, 45, 54, 67). De esta forma, al comienzo de las actividades acuícolas del salmón en Noruega, la industria empleaba antibióticos en forma indiscriminada, sin embargo, al advertirse las repercusiones que este uso podía tener para la salud humana y animal, el uso se restringió drásticamente sin repercusiones económicas para el desarrollo y crecimiento de la industria salmonera. Lo anterior sugiere lo innecesario e ineficiente que es el uso indiscriminado de antibióticos en ella (33, 67). En los EE. UU, país que tiene una industria acuícola en crecimiento, el uso de antibióticos está restringido y regulado, y en ella pueden usarse solamente dos grupos de antibióticos en el tratamiento de infecciones de peces cultivados, los cuales son de uso muy limitado en medicina humana (Tabla 4), (8, 30).

Los fenómenos genéticos básicos de mutación y de transmisión de material genético entre bacterias se han identificado como responsables de la aparición de resistencia en la flora bacteriana, de estanques, jaulas, y agua; en la flora normal de diversas especies de peces usados en acuicultura, y en los más diversos patógenos bacterianos produciendo enfermedades en esos peces (19, 21, 39, 56, 57). Estudios han comprobado también que los antibióticos permanecen en la ambiente acuático (río, lago y mar) de los recintos de acuicultura por periodos prolongados de tiempo, especialmente los no biodegradables. Esto se produce porque estas sustancias son adicionadas en masa al alimento, del cual no es consumido totalmente, entonces pasan y permanecen en el ambiente, con la habilidad de seleccionar en bacterias resistentes a los antibióticos por tiempos prolongados (20, 35, 37). Además, estos residuos de antibióticos facilitan la diseminación de bacterias resistentes en estos ambientes que, potencialmente, pueden afectar a la fauna y la flora silvestres y producir enfermedades de peces silvestres (Figura 1), (46). La relevancia de estos hechos para la acuicultura y la salud humana y animal esta ilustrada por la aparición de patógenos de peces con resistencia múltiple a antibióticos, codificada por plasmidos tales como las *Aeromona salmonicida* y la *Aeromona hydrophila* (48, 49, 50, 62, 66), y por estudios

recientes que han demostrado la transmisión de información genética, codificando por resistencia a antibióticos entre bacterias del ambiente marino y patógenos humanos (56). Por ejemplo, un elemento genético llamado transposón, codificando por la resistencia a tetraciclina, ha sido diseminado de bacterias patógenas para peces encontradas en recintos de acuicultura tales como *Aeromonas hydrophila* y *Aeromonas salmonicida* a *Escherichia coli* aisladas en hospitales de infecciones humanas (56). Estas investigaciones han logrado establecer de manera clara las comunicaciones que existen entre los ambientes acuático y terrestre en cuanto a la diseminación de bacterias resistentes a los antibióticos y la relevancia potencial que tiene para la salud humana su uso en acuicultura (56). Similarmente, un determinante genético de resistencia al cloramfenicol encontrado en *Salmonella typhimurium* DT104, capaz de infectar a humanos y animales, fue encontrado por primera vez en un patógeno de peces llamado *Vibrio damsela* (3). Este determinante, junto a otro determinante de resistencia a la tetraciclina, se encuentra en *Salmonella typhimurium* DT104 en un segmento genético que es muy similar a uno encontrado en el patógenos de peces *Pasteurella piscicida*. Estos hallazgos también sugieren un amplio intercambio genético entre las bacterias capaces de producir enfermedades de peces y las capaces de producir enfermedades humanas y en animales terrestres (3).

Estas investigaciones indican que la evolución de la resistencia a antibióticos generada en acuicultura está impactando negativamente el uso de antibióticos en medicina humana y, además, demuestran que existe una comunicación amplia e ilimitada entre las bacterias del ambiente acuático y terrestre (3, 56). Estos resultados también sugieren que la demostración precoz del impacto negativo del uso de antibióticos en acuicultura puede ser debido a que existen condiciones diferentes en este medio respecto al terrestre, que aceleran en él la evolución de la resistencia bacteriana a los antibióticos y su diseminación posterior al ambiente terrestre (Figure 1), (Tabla 5), (4, 38). Una de ellas podría ser, por ejemplo, las altas concentraciones de bacterias y bacteriófagos en el agua de mar y su directo contacto físico, que favorecen sin lugar a dudas la variación genética bacteriana a través de la mutación y de la transmisión horizontal de material genético entre diferentes bacterias

Tabla 4: Algunos Antibióticos Usados en Acuicultura en Diferentes Países

Antibióticos	PAIS		
	Chile	Estados Unidos	Noruega
Acido nalidixico	+	-	-
Acido oxolinico	+	-	-
Amoxicilina	+	-	-
Ampicilina	+	-	-
Cefotaxime	+	-	-
Cloramfenicol	+	-	-
Eritromicina	+	-	-
Florfenicol	+	-	+
Furazolidina	+	-	-
Gentamicina	+	-	-
Kanamicina	+	-	-
Quinolonas	+	-	-
Streptomycin	+	-	-
Sulfa	+	+	+
Tetraciclina	+	+	+
Trimetoprim	+	+	+

mediadas por bacteriófago (4, 27, 38). Por ejemplo, la concentración de bacteriófagos en la zona eufótica del ambiente marino pelágico, es bastante alta ($1 \times 10^5/\text{ml}$). Se tiene una apreciación de la magnitud de estos fenómenos en el mar al constatar que se ha calculado que entre las bacterias marinas existen 20 millones de billones de intercambios genéticos por segundo en el mundo (17, 27, 38). Además del problema de la aparición y diseminación de la resistencia bacteriana a antibióticos, la acuicultura puede generar riesgo de infección en los trabajadores, en los

Tabla 5: Factores que Favorecen la Variación Genética Y el Intercambio Genético Entre Bacterias en el Ambiente Acuático

- **Altas concentraciones de bacterias**
- **Altas concentraciones de bacteriófagos**
- **Contaminación con bacterias de origen humano y animal**
- **Uso de antibióticos en acuicultura como factores de crecimiento, en profilaxis y en tratamiento**
- **Presencia de antibióticos residuales**
- **Eutrofización y alteraciones del fito y zooplancton**

manipuladores de productos y en sus consumidores con bacterias resistentes a los antibióticos que son propias de estas actividades como el *Vibrio vulnificus*, el *Vibrio parahaemolyticus*, la *Aeromonas hydrophila* y el *Streptococcus iniae*, entre otros (3, 5, 77). El análisis de esta información ha resultado en los últimos años en el comienzo de estudios y políticas dirigidos a la restricción radical del uso de antibióticos en acuicultura en los países europeos, los Estados Unidos y Canadá. (Table 4), (22, 34, 45).

ACUICULTURA Y RESISTENCIA A ANTIBIOTICOS EN CHILE

Antecedentes.

El problema de resistencia a los antibióticos es un problema serio de salud pública en Chile, con proyecciones económicas y sanitarias importantes, y hasta este momento ha sido el resultado del uso indiscriminado de antibióticos tanto en medicina humana como en veterinaria y agricultura (7, 18, 73, 77). En Chile, a diferencia de lo que sucede en países en los que hay más racionalidad y control en el uso de antibióticos, la resistencia bacteriana a ellos es también un problema importante en bacterias aisladas de la comunidad, ya que no está restringido a bacterias aisladas solamente de los hospitales (18, 77). La resistencia a antibióticos de bacterias de la comunidad, además, se acompaña de algunos patrones de resistencia a antibióticos típicos del país, que reflejan particularidades de consumo en Chile, y que son una manifestación autóctona de cómo el consumo y el uso de estas sustancias modula la resistencia a ellas en una población (7, 18, 77).

El año 1998 se limitó la venta de antibióticos para el consumo humano en Chile, exigiéndose una prescripción médica para su venta (6, 77). Esto fue acompañado inmediatamente de una baja en sus volúmenes de venta en las farmacias del país (6, 77). Existen estudios que demuestran que, como era de esperarse, en Chile existe una gran polución ambiental con bacterias resistentes a los antibióticos y que éstas se encuentran contaminando los ríos, los lagos y mar (44, 47, 51, 58, 64). La literatura científica también indica que las bacterias existentes en Chile contienen todos los elementos genéticos responsables de la

evolución hacia la resistencia a antibióticos, incluyendo plasmidos, transposones e integrones (14, 31) Existe también una publicación reciente en la cual se da cuenta de la presencia de bacterias potencialmente patógenas con resistencia múltiple a antibióticos en el entorno acuático que rodea a varios recintos de acuicultura del salmón (49), sugiriendo que el uso de antibióticos en estas actividades ya está influenciando la aparición y la permanencia de estas bacterias en este ambiente (49). Investigaciones preliminares también sugieren que en Chile los genes que confieren resistencia a tetraciclina, encontrados en bacterias de recintos de acuicultura, son al parecer diferentes a los genes encontrados en bacterias similares en otras partes del mundo (50).

Uso de antibioticos en acuicultura.

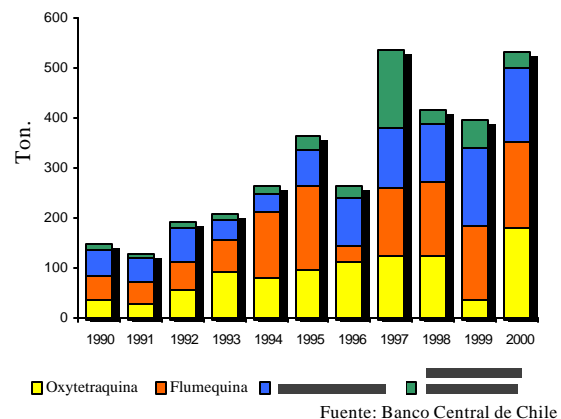
Los antibióticos se usan en acuicultura por las mismas razones que se han usado en ganadería, es decir, para estimular el crecimiento de los peces, prevenir la enfermedad bacteriana de peces facilitada por las condiciones sanitarias inadecuadas de cultivo, y por último para el tratamiento de estas enfermedades bacterianas (Tabla 3 y 4), (1, 3, 10, 45). En Chile, el uso de antibióticos y antibacterianos en acuicultura carece de la regulación, de los controles y de las restricciones implementadas en otros países con importante industria acuícola como EE.UU, Canadá y Noruega (1, 10, 22, 45). Como puede apreciarse en la Tabla 4, de forma contraria a lo que ocurre en otros países en que los antibióticos autorizados para el uso en acuicultura son un número reducido, en Chile se usa un amplio espectro de estos compuestos antibióticos, incluyéndose algunos que pertenecen prácticamente a todos los grupos conocidos de estas substancias (11, 12, 71).

Es importante señalar aquí que en la acuicultura en Chile se usan antibióticos de reciente introducción en medicina humana, por ello altamente efectivos, ya que las bacterias aún no han desarrollado una resistencia importante a ellos como ocurre con las fluorquinolonas (Tabla 4), (46, 67, 68). Otro aspecto negativo de este grupo de antibióticos es que no son biodegradables y permanecen en el ambiente por años, ejerciendo su actividad antibacteriana y su capacidad para seleccionar bacterias resistentes (3, 35, 46, 67, 68). Por esta razón, el uso de este

grupo de antibióticos está limitado solamente a medicina humana en muchos países, y su empleo está totalmente proscrito en otras actividades, incluyendo la acuicultura (3, 8, 34).

El análisis de las cantidades de antibióticos empleadas en la acuicultura en Chile es también interesante, ya que revela un aumento paralelo al crecimiento de esta industria del consumo de ellos, llegándose en el año 2000 al consumo de aproximadamente 500 toneladas de antibióticos al año, como puede apreciarse en la Figura 2 (11, 12, 71). Este importante aumento en el consumo de antibióticos en acuicultura, que paradójicamente se ha acompañado los últimos años con restricciones en su uso en medicina humana (6, 77), se refleja en las cifras de importación al país que indican un aumento substancial de las importaciones de los grupos de antibióticos más usados en acuicultura (11, 12, 71). Por ejemplo, en la Figura 2, entre los antibióticos responsables de este aumento están el ácido oxolinico y la oxytetraciclina, que son compuestos usados ampliamente en la acuicultura del salmón en Chile (11, 12, 71).

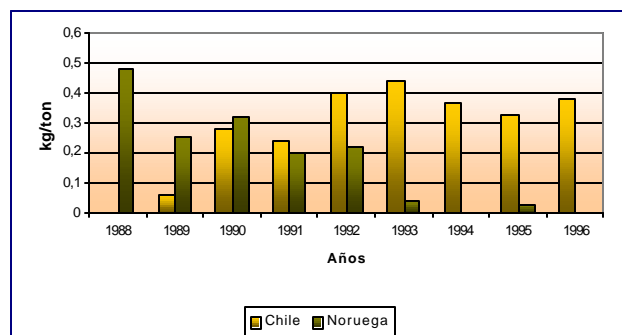
Figura 2. Tendencia de la importación de antibióticos usados en acuicultura en Chile.



Como ha ocurrido en otros países, es probable que el uso de antibióticos en la acuicultura y en actividades ganaderas sobrepase al que se realiza en medicina humana, y haya pasado a constituir la presión selectiva más importante en la evolución y diseminación de las bacterias resistentes a antibióticos en el país (46, 72). Es importante destacar aquí también que este uso en acuicultura en Chile es, probablemente, en su mayoría preventivo más que terapéutico y, como tal, es probablemente el resultado de deficiencias higiénicas y tecnológicas de la salmonicultura en el país (45, 67,

74). Esta hipótesis recibiría sustento de la información que indica que en Chile, para producir una tonelada de salmón, se usa 75 veces más antibiótico que en la industria noruega (71), sugiriendo esta cifras una mayor eficiencia higiénica y tecnológica de ésta última (Figure 3).

Figura 3: Kilos de Antibióticos por tonelada producida de salmón”en Chile y Noruega



Tomado de referencia 71.

Efectos ambientales del uso de antibioticos en acuicultura.

Indudablemente, el efecto ambiental más importante del uso de antibióticos en acuicultura es la selección de bacterias resistentes, tanto en la flora normal de los recintos acuícolas y alrededor de ellos como entre los patógenos causantes de enfermedades de peces (1, 3, 49, 63). Esto ha sido ampliamente documentado en la literatura internacional (1, 3, 49, 63) y, como señalamos anteriormente, existen investigaciones chilenas que han detectado la presencia de bacterias resistentes a los antibióticos en el entorno de los recintos acuícolas (49, 50). Sin embargo, llama la atención que a pesar del amplio e importante uso de antibióticos en la industria acuícola chilena, existe una pobreza de publicaciones científicas, nacionales o internacionales, respecto de los patógenos más frecuentes aislados, ya sea de los recintos de cultivo o de peces enfermos, y de sus susceptibilidades a diferentes antibióticos (49, 50). Esta falta de información inhibe una completa caracterización del efecto que este amplio uso ha tenido sobre la flora bacteriana normal y patógena por lo tanto sólo permite hacer estimaciones educadas de estos procesos (19, 49, 50, 68). La ausencia de información de este tipo también sugiere que el uso de antibióticos en acuicultura en Chile no está basado en la regla dorada de la terapia antibiótica, que indica que su uso debe estar sujeto a un

conocimiento claro de la especie de bacteria que producen esta infección y de su susceptibilidad a estos compuestos (42, 43). Además del efecto antibacteriano y selectivo de los antibióticos, la industria de acuicultura en Chile emplea otros compuestos antibacterianos como el Verde Malaquita, cuyos efectos sobre la flora bacteriana son similares a los antibióticos en su habilidad para seleccionar bacterias resistentes a ellos, ya que las mismas estructuras genéticas responsables de la resistencia a los antibióticos contienen genes que codifican por la resistencia al cobre, principio activo de este compuesto (11, 12).

La acción antibacteriana de los antibióticos sobre las bacterias acuáticas susceptibles a ellos también puede crear alteraciones de los equilibrios ecológicos de estas poblaciones de microorganismos y producir una disminución de la diversidad bacteriana y la proliferación exacerbada de ciertos grupos de bacterias y otros organismos microscópicos, como algas y protozoos (4, 11, 29, 38). Estudios preliminares han indicado que en Chile existe una disminución detectable de la biodiversidad en y alrededor de los recintos de salmonicultura, que se manifiesta por alteraciones cuantitativas y cualitativas de las especies planctónicas (11). El rol que pudiera tener el uso indiscriminado de antibióticos en estos procesos de disminución de la diversidad del plancton es un problema interesante que requiere de mayores investigaciones (4, 29, 38).

El hecho de que, por ejemplo, la concentración de bacterias por centímetro cúbico de agua de mar en la zona pelágica eufótica sea de 1×10^6 /ml (1 millón /ml), y de 1×10^8 (100 millones) por gramo de sedimento marino, y que cientos de toneladas de antibióticos se están usando en acuicultura en Chile (11), indica que su uso, en este contexto, además de seleccionar bacterias resistentes a los antibióticos, producirá cambios drásticos, cualitativos y cuantitativos en los componentes y en el número del plancton bacteriano lacustre y marino. Esos cambios, a su vez, pueden generar otros del fito y zooplancton (4, 11, 38). Las poblaciones bacterianas cumplen importantes funciones en los ciclos ambientales de flujo de nutrientes en el mar, lagos y ríos, y como son presumbibles alteraciones en su composición y número pueden afectar a todos los seres vivos en estos ambientes (4, 38).

Es indudable también que estos cambios planctónicos producidos por el uso masivo de antibióticos pueden traducirse en cambios de la flora y fauna macroscópica, incluyendo peces, aves y mamíferos marinos (4, 29, 38) con repercusiones para otras actividades humanas como la pesca. El uso de antibióticos en la acuicultura del salmón se acompaña también de alteraciones de la flora marina normal generadas por la eutrofización, la que a su vez se produce por los desechos orgánicos de la industria, incluyendo el alimento que los peces no ingieren (4, 11, 12, 38). Esta eutrofización, que puede manifestarse por aumentos importantes de ciertas poblaciones bacterianas como las de cianobacterias, junto con las alteraciones de la flora marina generada por los antibióticos, también puede producir condiciones que favorezcan la aparición de bacterias resistentes a antibióticos en el mar, con la posterior diseminación de esta resistencia al ambiente terrestre, incluyendo el humano.

Efectos del uso de antibióticos en acuicultura en la salud pública.

Pareciera indiscutible que al haberse restringido en Chile el uso indiscriminado de antibióticos en medicina humana (6, 77), la mayor presión selectiva para la selección de bacterias resistentes a antibióticos en Chile será aquella producida por el uso industrial de ellos en acuicultura y en otras actividades industriales como la avícola (2, 24, 25). Predecir, cuantificar y calcular los costos económicos que implicará para la salud pública chilena el aumento de la resistencia a antibióticos producida por el uso indiscriminado de ellos en acuicultura se hace difícil, ya que la escasa información existente limita las posibilidades de hacer proyecciones (70, 71, 72). Por ejemplo, debido a la falta de regulación en el uso de antibióticos en la acuicultura en Chile, se desconocen las cantidades reales y los grupos exactos de antibióticos usados en la industria en el país (7, 71, 72). Esta misma falta de regulación y de control hace que no existan récords adecuados y sistemáticos de las infecciones producidas por bacterias resistentes a los antibióticos en las granjas de acuicultura y que se desconozcan los grupos de bacterias aislados de estas infecciones y su susceptibilidad o resistencia a antibióticos (71, 71, 72). Tampoco existen en el país investigaciones destinadas a caracterizar completa y epidemiológicamente a las bacterias resistentes y a los genes responsables de esta resistencia, ni para comparar

genéticamente y fenotípicamente las bacterias aisladas de infecciones humanas, de infecciones de peces y de otras infecciones veterinarias (50, 51).

La completa ausencia de vigilancia ambiental de la presencia de antibióticos residuales después de su uso en acuicultura y otras industrias también conspira contra la posibilidad de hacer predicciones adecuadas acerca de las repercusiones ambientales del uso de ellos en estas actividades (50, 51, 67, 68). Sin embargo, a pesar de esta falta de información es posible predecir con cierta certeza que, tal como ha sucedido en otros países en que habido un desarrollo de la acuicultura, el uso indiscriminado de antibióticos en Chile se acompañará de la aparición de bacterias resistentes a ellos y de la transmisión de esta resistencia a bacterias capaces de infectar a la población humana y a otras poblaciones animales (46, 68, 72). Por ejemplo, incluso en Chile, a pesar de la falta de información y de estudios respecto de estos serios problemas, es posible postular que una epidemia de *Salmonella enteritidis* resistente a los antibióticos, actualmente en curso en el país, y que ha producido cientos de infecciones humanas, incluso con mortalidad, se originó en la industria avícola (2, 24, 25), y que un factor importante en su origen y diseminación ha sido, probablemente, el uso indiscriminado de antibióticos en esta industria para paliar condiciones higiénicamente deficientes en ella (1, 10, 46, 68).

Esto indica que, como ha sido demostrado en otros países, el uso indiscriminado de antibióticos en Chile en una actividad humana como la avicultura influencia negativamente el uso de ellos en medicina humana y animal (3, 67, 68), y que no existen razones para pensar de que esto no vaya suceder también con el uso de antibióticos en la acuicultura (54, 56, 67, 68), especialmente debido a la masiva cantidad de ellos que se están usando en esa actividad (11, 12, 71), y a particularidades especiales del entorno acuícola chileno. Una de estas particularidades es la ausencia absoluta de controles y de limitaciones respecto del uso de antibióticos en la industria acuícola, lo cual permite, por ejemplo, que se utilicen antibióticos de gran efectividad en medicina humana y cuyo uso está totalmente prohibido en la acuicultura de otros países, (Tabla 4), (8, 10, 34, 67) para los cuales la aparición de resistencia sería un importante retroceso en la terapia de las enfermedades infecciosas producidas por bacterias (42, 43, 46, 52).

Otra particularidad, está dada por las aguas de ríos, lagos y del litoral chileno, que se caracterizan por una documentada alta contaminación con bacterias de origen fecal, humano y animal resistentes a los antibióticos. Es indudable que ésta es una condición ideal para favorecer el intercambio de material genético de genes de resistencia entre bacterias de peces y humanas y animales y, además, facilita el pasaje de bacterias entre estos diversos nichos ecológicos (44, 47, 51). Similarmente, el hecho que este uso de antibióticos en acuicultura se realice en un ambiente caracterizado por deficiencias higiénicas básicas respecto de la disposición de excretas humanas y animales, y de una deficiente calidad microbiológica del agua y de los alimentos, también amplifica los efectos deletéreos que esta práctica pueda tener sobre la salud humana y animal (44, 47, 51). Por ejemplo, que en Chiloe más del 70% de la escuelas primarias tenga un agua de bebida de deficiente calidad microbiológica, sin duda, facilita el acceso a la población humana de bacterias patógenas resistentes generadas por el uso de antibióticos en acuicultura y amplificará su diseminación en ella. El transporte de peces en diversos estadios de desarrollo, desde recintos de cultivos lacustres hacia el mar y entre diversas regiones del país, es también un proceso que puede facilitar la diseminación de las bacterias resistentes originadas en acuicultura a nichos ecológicos alternativos (11, 12).

El potencial costo económico y humano del uso de antibióticos en acuicultura.

Es indudable que la mayor preocupación por el uso indiscriminado de antibióticos tiene como foco la generación de patógenos humanos resistentes a sus propiedades antibacterianas y los problemas que la infecciones provocadas por ellos causan en medicina humana (34, 42, 43, 46, 52, 54). Diversos estudios han demostrado que las infecciones humanas producidas por bacterias resistentes a los antibióticos tienen una mortalidad más elevada, una morbilidad prolongada, y el tratamiento de ellas es más costoso, ya que deben usarse antibióticos de precio más elevado y por tiempos prolongados (34, 59). Por ejemplo, la neumonía producida por *Staphylococcus aureus* resistente al antibiótico metilicina tiene una mortalidad que es 2.5 veces más alta que la neumonía producida por un *S. aureus* susceptible a este antibió-

tico, necesita de hospitalización más frecuentemente y su tratamiento cuesta aproximadamente 3,500 dólares más (59). Similarmente, otro estudio ha demostrado que infecciones por *Enterobacter* resistentes a cefalosporinas de tercera generación se acompañan de un aumento del 30% en los días de hospitalización, 30,000 dólares más en costo de tratamiento y una duplicación de la mortalidad que sube de 13% a 26% (22). En un estudio de la Academia Nacional de Ciencias de EE. UU. se discute que el aumento de los costos de tratar infecciones producidas por bacterias resistentes a los antibióticos fluctúan entre 150 millones (sin mortalidad) a 3 billones de dólares al año (con mortalidad) (34). Pero, en el caso de la acuicultura, este costo económico de la resistencia a antibióticos se proyecta más allá de la medicina y de la salud pública humana, ya que ese uso indiscriminado generará también bacterias patógenas para peces, las cuales producirán pérdidas económicas en la acuicultura misma. Esto, debido a la mortalidad que ellas provocan y al aumento del costo en su tratamiento con nuevos y más caros antibióticos (5, 65, 66). Además, la presencia de antibióticos residuales en los productos acuícolas puede dificultar su exportación, ya que los países europeos y los EE.UU y Canadá tienen regulaciones bastante estrictas acerca de las concentraciones de antibióticos permitidos en la comercialización de estos productos (3, 45, 52).

La presencia de residuos de antibióticos en el agua y en los sedimentos lacustres y marinos después de su uso en acuicultura también puede tener repercusiones económicas ya que ellos, como discutiéramos más arriba, generan alteraciones del plancton que a su vez pueden producir alteraciones de la flora y fauna marina, con repercusiones en actividades económicas como la pesca y actividades acuícolas alternativas (1, 20, 29, 30, 35). Este análisis indicaría que el uso de antibióticos en acuicultura traspasa ciertos costos generados en su uso a los campos de la medicina humana y veterinaria, y también a otras actividades como la actividad pesquera y a la acuicultura de mariscos y algas (26, 36). A la luz de este análisis, pareciera que el control y la limitación del uso indiscriminado de antibióticos en acuicultura fuera una necesidad basada en razones de salud pública, ambientales y ecológicas bien racionales y claras, y pareciera también que ese uso indiscriminado es el resultado de deficiencias tecnológicas y de la legalidad vigente que permite una situación con resultados

deletéreos para la salud humana y animal y el medio ambiente en Chile (67, 68, 71). Por ejemplo, en el Reglamento Ambiental para la Acuicultura publicado en diciembre del año 2001 no se mencionan los antibióticos como substancias cuyo uso debiera estar controlado en acuicultura, y es obvio que los organismos gubernamentales que debieran controlar su uso carecen de la experiencia y de los medios tecnológicos para hacerlo. Las alteraciones ecológicas generadas por el uso indiscriminado de antibióticos en la industria, incluso, tienen el potencial de interferir con el desarrollo de la acuicultura misma, y en otras actividades marinas como la pesca, ya que tienen el potencial de producir alteraciones del fito y zooplancton, y a través de ellas de la flora y de la fauna. (4, 11, 38).

Lo innecesario del uso de antibióticos en acuicultura quedaría demostrado por la evolución de la acuicultura en Noruega, país en el cual a pesar de existir una industria salmonera en expansión, tal como sucede en el caso de Chile, se ha controlado, limitado y restringido el uso de antibióticos en ella de manera drástica, sin grandes repercusiones económicas para la industria (Figure 3), (67, 68). Similarmente, estudios acerca de los efectos económicos que ha tenido la restricción del uso indiscriminado de antibióticos en ganadería han demostrado que ellos han sido mínimos (46) y que el uso de antibióticos puede ser reemplazado por técnicas de ganadería más higiénicas, vacunas, y otras medidas de prevención de las infecciones bacterianas (34, 46). Estos estudios también han demostrado que, en general, el uso de antibióticos en estas industrias tiende a paliar los efectos de condiciones de ganadería que son higiénicamente deficientes y técnicamente sub óptimas (34, 46), y que un mejoramiento de ellas disminuye el impacto que la restricción del uso de antibióticos tiene sobre los aspectos económicos de la ganadería (34, 46).

CONCLUSIONES

Este análisis indica que existen evidencias bastante claras, epidemiológicas y experimentales, de que el uso de antibióticos en el ambiente marino en acuicultura es capaz de producir una serie de alteraciones de la ecología marina y de las poblaciones bacterianas en este entorno, capaces de generar y transmitir a poblaciones humanas y animales bacterias resistentes a los antibióticos. Este uso de antibióticos es capaz

también de alterar la diversidad de las comunidades planctónicas, con potenciales repercusiones sobre la flora y la fauna. Las alteraciones ecológicas producidas por el uso masivo de antibióticos en el complejo ambiente ecológico marino, acompañadas de la plasticidad genética de las bacterias y virus, pueden generar y facilitar la diseminación de bacterias resistentes a los antibióticos capaces de afectar la salud humana y animal, incluyendo la de los peces y otras especies marinas. La magnitud del problema indica que este es un problema de salud pública y económico que necesita vigilancia, investigación y un análisis sistemático, para implementar las políticas necesarias que eviten los efectos dañinos que el uso de antibióticos en acuicultura tiene sobre el ambiente y sobre la salud humana y animal.

La situación chilena respecto de este problema pareciera ser de una gran fragilidad, ya que los mecanismos de vigilancia epidemiológica de las enfermedades infecciosas humanas y veterinarias son ineficientes y fragmentados, y los mecanismos de control del uso industrial de antibióticos son prácticamente inexistentes. El uso industrial de antibióticos en acuicultura en Chile es de entre uno a dos órdenes de magnitud superiores respecto de otros países y, desgraciadamente, incluye antibióticos de gran utilidad en la terapéutica de infecciones humanas. Las deficiencias sanitarias que permiten en Chile una gran contaminación de todas las aguas con bacterias patógenas y no patógenas, humanas y animales, y las importantes cantidades de antibióticos usadas facilitan la presión selectiva sobre las bacterias resistentes y la diseminación de ellas a todos los nichos ecológicos. Las elevadas cantidades de antibióticos usadas en acuicultura y su amplio espectro facilitan también los cambios drásticos en la concentración y en la composición del plancton bacteriano, alterando los equilibrios ecológicos de éste, lo cual puede, potencialmente, a través de alteraciones secundarias del fito y zooplancton, proyectarse a modificaciones de la flora y de la fauna. La falta de vigilancia e investigación de estos problemas conspira también contra una detección precoz de ellos y puede facilitar su evolución hasta estadios en que los cambios en estos nichos ecológicos producidos por este uso de antibióticos pueden ser irreversibles.

Pareciera que uno de los primeros y simples pasos que pueden darse para comenzar a remediar esta caótica situación es la de establecer controles sobre el uso de antibióticos en acuicultura y otras actividades agrícolas, restringiendo el volumen de uso y la diversidad de los antibióticos usados en ellas. Por ejemplo, una prioridad debiera ser la restricción del uso de quinolonas, antibióticos todavía altamente efectivos en medicina humana, que como no son biodegradables permanecen en el ambiente por periodos prolongados. Debiera ser investigado el efecto de los antibióticos sobre la biodiversidad del plancton lacustre y marino, porque esto tiene un gran potencial para producir cambios en la flora y fauna, con efectos deletéreos sobre otras actividades humanas como la pesca. Similarmente, deben ser determinadas la microbiología y la genética de la resistencia a antibióticos en patógenos de peces, de animales y de humanos, así como el intercambio genético entre ellas. Estas informaciones debieran usarse para hacer análisis de costo beneficio respecto del uso de antibióticos en acuicultura, comparándolo con la mejoría de las condiciones higiénicas en la crianza de peces, el uso de vacunas, y otras medidas preventivas para evitar infecciones. También debieran hacerse análisis de costos para evaluar el valor económico de la producción de infecciones en poblaciones humanas por bacterias, cuya resistencia ha sido originada por el uso de antibióticos en acuicultura y en otras actividades industriales. Simultáneamente debiera abrirse un debate público, similar al de otros países con industria acuícola creciente, respecto de las repercusiones para la salud pública y el medio ambiente del uso masivo de antibióticos en acuicultura, de sus costos y de la responsabilidad de los entes privados y públicos que debieran hacerse responsables de solventar esos costos.

AGRADECIMIENTOS

Felipe Cabello C. agradece a su amigo, Cristián Orrego, sus sugerencias; también a numerosos colegas chilenos y norteamericanos por sus ideas y la colaboración de Daniela Doren en la preparación de este trabajo.

GLOSARIO

Bacteriófago: virus que infecta bacterias y que puede transmitir material genético entre ellas.

Conjugación: el intercambio de genes entre bacterias como resultado del contacto físico de dos o más bacterias, y que genera individuos con nuevas propiedades.

Eutrofización: el enriquecimiento de las aguas con

material nutritivo como nitrógeno y fósforo que es capaz de estimular el crecimiento exagerado de organismos fotosintéticos como algas y bacterias, alterando el equilibrio ecológico de las aguas.

Haploidía: propiedad de las bacterias y de los virus de tener sólo una copia de un gen en el material genético.

Integración: mecanismo genético que facilita la captación por parte de moléculas de ADN de segmento de ADN llamados integrones, que contienen genes de resistencia a antibióticos.

Mutación: cambio o alteración química del material genético.

Plasmido: estructura genética extra cromosomal que contiene genes de resistencia a antibióticos y que se transmite horizontalmente entre bacterias de un mismo nicho ecológico.

Teoría de la evolución: Esta teoría indica que los seres vivos tienen un origen común y que los cambios en ellos son el resultado de modificaciones del material genético que son transmitidas a los descendientes, produciendo individuos con nuevas propiedades que son seleccionadas por el medio ambiente.

Transducción: el intercambio de genes entre bacterias mediado por virus bacterianos o bacteriófagos, y que crea individuos con nuevas propiedades.

Transformación: intercambio de genes en bacterias, que crea individuos con nuevas propiedades, y que es producido por el paso de ácido deoxyribonucleico (ADN) puro de una bacteria a otra.

Transmisión horizontal: la transmisión de material genético entre bacterias de un mismo nicho ecológico y generalmente llevada cabo por transformación, conjugación, transducción y transposición.

Transposición; mecanismo genético que facilita el intercambio de genes en transposones entre moléculas de ADN, y que genera moléculas recombinantes con nuevas propiedades.

Transposón: elemento genético con capacidad de transposición.

Zona eufótica: comprende la región acuática en que penetra la luz solar en el mar, lago o río.

Zona pelágica: aquella parte de la costa más allá de la orilla de la plataforma continental y que comprende la columna de agua pero excluye el fondo marino o zona béntica.

BIBLIOGRAFIA

1. Alderman, D.J. y Hastings, T.S. (1998) Antibiotic use in aquaculture: development of antibiotic resistance - potential for consumer health risks. Int. J. Food Sci.

- Technol. 33:139-155.
2. Alexandre, M., Pozo, C., Gonzalez, V., Martinez, M.C., Prat, S., Fernandez, A., Fica, A., Fernandez, J., y Heitmann, I. (2000) Detection of *Salmonella enteritidis* in samples of poultry products for human consumption in the Chilean metropolitan area. Rev. Med. Chil. 128:1075-1083.
 3. Angulo, F. (2000) Antimicrobial agents in aquaculture: Potential impact on public health. APUA Newslett. 18:1,4-5.
 4. Atlas, R. M. y Bartha, R. (1998) Microbial Ecology. Fundamentals and Applications. Addison Wesley Longman. Menlo Park. CA.
 5. Austin, B. y Austin, D.A. (Eds.) (1999) Bacterial Fish Pathogens. Disease of Farmed and Wild Fish. 3rd Edition, Springer-Praxis Publishing, United Kingdom.
 6. Bavestrello, L., y Cabello, Q.F.A. (2001) Chile enforces regulations on the sale and dispensing of antibiotics. APUA Newslett. 19:5.
 7. Bello, H., Dominquez, Gonzalez, G., Zemelman, Mella, S., Young, H.-K., y Amyes, S.G.B. (2000) In vitro activities of ampicillin, sulbactam and a combination of ampicillin and sulbactam against isolates of *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* complex isolated in Chile between 1990 and 1998. J. Antimicrob. Chemother. 45:709-717.
 8. Benbrook, C.M. (2002) Antibiotic drug use in U.S. aquaculture. IATP Report. The Northwest Science and Environmental Policy Center, Sandpoint, Idaho. pp. 1-18.
 9. Bruun, M.S., Schmidt, A.S., Madsen, L., y Dalsgaard, I. (2000) Antimicrobial resistance patterns in Danish isolates of *Flavobacterium psychrophilum*. Aquaculture 187:201-212.
 10. Burka, J.G., Hammell, K.L., Horsberg, T.E., Johnson, G.R., Rainnie, D.J., y Speare, D.J. (1997) Drugs in salmonid aquaculture - A Review. J. Vet. Pharmacol. Therap. 20:333-349.
 11. Buschmann, A. (2001) Impactos de la acuicultura: El estado del conocimiento en Chile y el mundo. Terram Publicaciones, Santiago, Chile.
 12. Buschmann, A., y Pizarro, R. (2001) El costo ambiental de la salmonicultura en Chile. Terram Publications. (2001) Analisis de Politicas Publicas - No. 5
 13. Bushman, F. (Ed.) (2002) Lateral DNA Transfer. Mechanisms and Consequences. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York.
 14. Cabello, F., y Silva, A.B. (1972) Resistencia bacteriana a antibioticos mediante herencia extracromosomica. Rev. Med. Chile 101:216-222.
 15. Center for Veterinary Medicine. US Food and Drug Administration. (2000) Effect of the use of antimicrobials in food-producing animals on pathogen load: Systematic review of the published literature.
 16. Chiu, C.-H., Wu, T.-L., Su, L.-H., Chu, C., Chia, J.-H., Kuo, A.-J., Chien, M.-S. and Lin, T.-Y. (2002) The emergence in Taiwan, of fluoroquinolone resistance in *Salmonella enterica serotype choleraesuis*. N. Engl. J. Med. 346:413-419.
 17. Chiura, H.X. (1997) Generalized gene transfer by virus-like particles from marine bacteria. Aquat. Microb. Ecol. 13:75-83.
 18. Contreras M, L., Fica C, A., Figueroa D, O., Enriquez O, N., Urrulia H, P., y Herrera L, P. (2002) Resistance of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin. Clinical and epidemiological aspects. Rev. Med. Chile 130:2-9.
 19. Courvalin, P. y Trieu-Cuot, P. (2001) Minimizing potential resistance: The molecular view. Clin. Infect. Dis. 33(Suppl. 3): S138-S146.
 20. Coyne, R., Hiney, M., y Smith, P. (1997) Transient presence of oxytetracycline in blue mussels (*Mytilus edulis*) following its therapeutic use at a marine Atlantic salmon farm. Aquaculture 146:175-181.
 21. Dahlberg, C., Bergstrom, M., y Hermansson, M. (1998) In situ detection of high levels of horizontal plasmid transfer in marine bacterial communities. Appl. Environ. Microbiol. 64:2670-2675.
 22. Cosgrove, S. E., Saye, K. S., Eliopoulos, G. M. y Carmeli, Y. (2002) Health and economic outcomes of the emergence of third-generation cephalosporin resistance in *Enterobacter* species. Arch. Intern Med. 162:185-190.
 23. Davison, J. (1999) Genetic exchange between bacteria in the environment. Plasmid 42:73-91.
 24. Fica, A., Fernandez A., Prat, S., Figueroa, O., Camboa, R., Tsunekawa, I., y Heitmann, I. (1997) *Salmonella enteritidis*, an emergent pathogen in Chile. Rev. Med. Chil 125:544-551.
 25. Fica, A., Alexandre S, M., Prat M, S., Fernandez R, A., Fernandez O, J., y Heitmann G, I. (2001) Changes in epidemiological patterns of salmonellosis in Chile. Since *Salmonella typhi* to *Salmonella enteritidis*. Rev. Chil. Infect. 18:85-93.
 26. Fundacion Terram (2002) De pescadores a cultivadores del Mar: Salmonicultura en Chile. Impacto ambiental de la acuicultura. Analisis de Politicas Publicas, Junio. 1-11.
 27. Fuhrman, J.A. (1999) Marine viruses and their biogeochemical and ecological effects. Nature 399:541-548.
 28. Garrett. E.S., Lima dos Santos, C., y Jahncke, M.L. (1997) Public, animal, and environmental health implications of aquaculture. Emerg. Infect. Dis. 3:453-457.
 29. Giovannoni, S.J., Britschgi, T.B., Moyer, C.L., y Field, K.G. (1990) Genetic diversity in Sargasso sea bacterioplankton. Nature 345:60-63.
 30. Goldberg, R.J., Elliott, M.S., y Naylor, R.L. (2001) Marine Aquaculture in the United States. Environmental Impacts and Policy Options. Pew Oceans Commission. Arlington, Virginia. pp. 1-33.
 31. Gonzalez, G., Sossa, K., Bello, H., Dominquez, M., Mella, S., y Zemelman, R. (1998) Presence of integrons in isolates of different biotypes of *Acinetobacter baumannii*

- from Chilean hospitals. FEMS Microbiol. Lett. 161:125-128.
32. Gorbach, S.L. (2001) Antimicrobial use in animal feed - Time to stop. N. Engl. J. Med. 345:1202-1203.
 33. Grave, K., Markestad, A., y Bangen, M. (1996) Comparison in prescribing patterns of antibacterial drugs, in salmonid farming in Norway during the periods 1980-1988 and 1989-1994. J. Vet. Pharmacol. 19:184-191.
 34. Harrison, P.F., y Lederberg, J. (1998) Antimicrobial Resistance: Issues and Options. Workshop Report. National Academy Press, Washington, DC.
 35. Hektoen, H., Berg, J.A., Hormazabal, V. y Yndestad, M. (1995) Persistence of antibacterial agents in marine sediments. Aquaculture 133:175-184.
 36. Ibanez, C., y Pizarro, R. (2002) De la harina de pescado al "Salmon Valley." RPP8. Fundacion Terram.
 37. Kerry, J., Coyne, R., Gilroy, D., Hiney, M., y Smith, P. (1996) Spatial distribution of oxytetracycline and elevated frequencies of oxytetracycline resistance in sediments beneath a marine salmon farm following oxytetracycline therapy. Aquaculture 145:31-39.
 38. Kirchman, D.L. (Ed.) (2000) Microbial Ecology of the Oceans. Wiley-Liss, New York.
 39. Kruse, H., y Sorum, H. (1994) Transfer of multiple drug resistance plasmids between bacteria of diverse origins in natural microenvironments. Appl. Environ. Microbiol. 60:4015-4021.
 40. Levin, B.R., y Bergstrom, C.T. (2000) Bacteria are different: Observations, interpretations, speculations, and opinions about the mechanisms of adaptive evolution in prokaryotes. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:6981-6985.
 41. Levin, B.R. (2001) Minimizing potential resistance: A population dynamics view. Clin. Infect. Dis. 33 (Suppl. 3):S161-S169.
 42. Levy, S.B. (2001) Antibiotic resistance: Consequences of inaction. Clin. Infect. Dis. 33(Suppl. 3):S124-S129.
 43. Levy, S. B. (2001) The antibiotic paradox. Perseus Publishing. Cambridge. MA. EE. UU
 44. Martinez, M., Mondaca, M.A., y Zemelman, R. (1994) Antibiotic-resistant gram-negative bacilli in the sewage of the City of Concepcion, Chile. Rev. Latinoam. Microbiol. 36:39-46.
 45. MacMillan, J.R. (2000) Antibiotics in aquaculture: Questionable risk to public health. APUA Newslett. 18:1,4-5.
 46. McEwen, S.A., y Fedorka-Cray, P.J. (2002) Antimicrobial use and resistance in animals. Clin. Infect. Dis. 34 (Suppl. 3):S93-S106.
 47. Miranda, C.D., y Castillo, G. (1998) Resistance to antibiotic and heavy metals of motile aeromonads from Chilean freshwater. Sci. Total Environ. 224:167-176.
 48. Miranda, C.D., and Zemelman, R. (2001) Antibiotic resistant bacteria in fish from the Concepcion Bay, Chile. Marine Poll. Bul. 42:1096-1102.
 49. Miranda, C.D., y Zemelman, R. (2002) Antimicrobial multiresistance in bacteria isolated from freshwater Chilean salmon farms. Sci. Total Environ. 293:207-218.
 50. Miranda, C. D., Judge, K., Crest, A. and Roberts, M. C. (2001). Distribution of tetracycline resistance genes in bacteria from Chilean salmon farms. ICAAC Abstract.
 51. Montoya, R., Dominquez, M., Gonzalez, C., Mondaca, M.A., y Zemelman, R. (1992) Susceptibility to antimicrobial agents and plasmid carrying in *Aeromonas hydrophila* isolated from two estuarine systems. Microbios 69:181-189.
 52. NASAC/NAA Aquatic Animal Health Policy; Antibiotic Use in Aquaculture: NAA & Center for Dis. Control (1998) NASAC/NAA aquatic animal health policy. NASAC-NAA aquatic animal health policy proposal.
 53. O'Brien, T.F. (2002) Emergence, spread, and environmental effect of antimicrobial resistance: How use of an antimicrobial anywhere can increase resistance to any antimicrobial anywhere else. Clin. Infect. Dis. 34 (Suppl. 3):S578-S584.
 54. Paone, S. (2001) Farmed and Dangerous. Human Health Risks Associated with Salmon Farming. Friends of Clayoquot Sound, Tofino, British Columbia.
 55. Ramirez G, C., Pino I, C., Gonzalez R, G., Bello T, H., Dominquez Y, M., Mella M., S., Zemelman Z, R., Young, H.K., y Amyes, S.G.B. (2000) Presence of integrons and their relationships with the resistance to third generation cephalosporins among nosocomial isolates of *Acinetobacter baumannii*. Rev. Med. Chile 128:2-6.
 56. Rhodes, G., Huys, G., Swings, J., McGann, P., Hiney, M., Smith, P., y Pickup, R.W. (2000) Distribution of oxytetracycline resistance plasmids between aeromonads in hospital and aquaculture environments: Implication of Tn1721 in dissemination of the tetracycline resistance determinant Tet A. Appl. Environ. Microbiol. 66:3883-3890.
 57. Rosser, S.J., y Young, H.-K. (1999) Identification and characterization of class 1 integrons in bacteria from an aquatic environment. J. Antimicrob. Chemother. 44:11-18.
 58. Rozen, Y., and Belkin, S. (2001) Survival of enteric bacteria in seawater. FEMS Microbiol. Rev. 25:513-529.
 59. Rubin, R. J., Harrington, C. A., Poon, A., Dietrich, K., Greene, J. A., and Moiduddin, A. (1999) The economic impact of *Staphylococcus aureus* infection in New York City hospitals. Emerg. Infect. Dis. 5:9-17.
 60. Sandaa, R.-A., y Enger, O. (1994) Transfer in marine sediments of the naturally occurring plasmid pRAS1 encoding multiple antibiotic resistance. Appl. Environ. Microbiol. 60:4234-4238.
 61. Schmidt, A.S., Bruun, M.S., Dalsgaard, I., Pedersen, K., y Larsen, J.L. (2000) Occurrence of antimicrobial resistance in fish-pathogenic and environmental bacteria associated with four Danish rainbow trout farms. Appl. Environ. Microbiol. 66:4908-4915.
 62. Schmidt, A.S., Bruun, M.S., Dalsgaard, I., y Larsen, J.L. (2001) Incidence, distribution, and spread of tetracycline resistance determinants and integron-

associated antibiotic resistance genes among motile aeromonads from a fish farming environment. Appl. Environ. Microbiol. 67:5675-5682.

63. Schmidt, A.S., Bruun, M.S., Larsen, J.L., y Alsgaard, I. (2001) Characterization of class 1 integrons associated with R-plasmids in clinical *Aeromonas salmonicida* isolates from various geographical areas. J. Antimicrob. Chemother. 47:735-743.

64. Silva, J., Zemelman, R., Mendoza, M.A., Henriquez, M., Merino, C. y Gonzalez, C. (1987) Antibiotic-resistant gram negative bacilli isolated from sea water and shellfish. Possible epidemiological implications. Rev. Latinoam. Microbiol. 29:165-169.

65. Smith, D.L., Harris, A.D., Johnson, J.A., Solbergeld, E.K., y Morris, J.G., Jr. (2002) Animal antibiotic use has an early but important impact on the emergence of antibiotic resistance in human commensal bacterial. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99:6434-6438.

66. Sorum, H. (1998) Mobile drug resistance genes among fish bacteria. APMIS 106(Suppl. 84): S74-S76.

67. Sorum, H. (2000) Farming of Atlantic salmon - an experience from Norway. Acta Vet. Scand. S93:129-134.

68. Sorum, H., y L'Abée-Lund, T.M. (2002) Antibiotic resistance in food-related bacteria - a result of interfering with the global web of bacterial genetics. Int. J. Food Microbiol. 78:43-56.

69. Summers, A.O. (2002) Generally overlooked fundamentals of bacterial genetics and ecology. Clin. Infect. Dis. 34 (Suppl. 3):S85-S92.

70. Swartz, M.N. (2002) Human diseases caused by foodborne pathogens of animal origin. Clin. Infect. Dis. 34 (Suppl. 3):S111-S122.

71. Terram Publications. (2001) For sustainable salmon farming - Report 1.

72. Teuber, M. (2001) Veterinary use and antibiotic resistance. Curr. Opin. Microbiol. 4:493-499.

73. Valdivieso R, F., Trucco A, O., Prado J, V., Diaz J, M.C., Ojeda S, A., y Pronares, G. (1999) Antimicrobial resistance of agents causing urinary tract infections in 11 Chilean hospitals. Rev. Med. Chile 127:1-9.

74. Weber, J.T., Mintz, E.D., Canizares, R., Semiglia, A., Gomez, I., Sempertegui, R., Davila, A., Greene, K.D., Pühr, N.D., Cameron, D.N., Tenover, F.C., Barrett, T.J., Bean, N.H., Ivey, C., Tauxe, R.V., y Blake, P.A. (1994) Epidemic cholera in Ecuador: multidrug-resistance and transmission by water and seafood. Epidemiol. Infect. 112:1-11.

75. Weinstein, M.R., Litt, M., Kertesz, D.A., Wyper, P., Rose, D., Coulter, M., McGeer, A., Facklam, R., Ostach, C., Willey, B.M., Borczyk, A. y Low, D.E. (1997) Invasive infections due to a fish pathogen, *Streptococcus iniae*. N. Engl. J. Med. 337:589-594.

76. Witte, W. (2000) Selective pressure by antibiotic use in livestock. Int. J. Antimicrob. Agents 16:S19-S24.

77. Wolf, M. (2002) Changes in the epidemiology of infectious diseases in Chile: 1990-2000. Rev. Med. Chile. 130:353-362.

Otras Publicaciones de Fundación Terram

- APP-5 El Costo Ambiental de la Salmonicultura en Chile, 11-2001
- APP-6 El Tratado de Libre Comercio entre Chile y Estados Unidos: Mitos y Realidades, 02-2002
- APP-7 El Aluminio en el Mundo, 04-2002
- APP-8 MegaProyecto Alumysa, 04-2002
- APP-9 El Fracaso de la Política Fiscal de la Concertación, 04-2002
- APP-10 De Pescadores a Cultivadores del Mar: Salmonicultura en Chile, 06-2002
- APP-11 La Privatización de los Recursos del Mar, 08-2002
- APP-12 Crecimiento Infinito: el mito de la salmonicultura en Chile, 08-2002
- APP-13 Informe Zaldívar: El Conflicto de Interés en la Ley de Pesca, 12-2002
- APP-14 Minera Disputada de Las Condes: El Despojo a un País de sus Riquezas Básicas, 12-2002
- APP-15 TLC con Estados Unidos: Neoliberalismo sin Retorno, 03, 2003

Fundación Terram es una Organización No-Gubernamental, sin fines de lucro, creada con el propósito de generar una propuesta de desarrollo sustentable en el país; con este objetivo, Terram se ha puesto como tarea fundamental construir reflexión, capacidad crítica y proposiciones que estimulen la indispensable renovación del pensamiento político, social y económico del país.

Para pedir más información o aportar su opinión se puede comunicar con Fundación Terram:

Fundación Terram

Huelén 95 - Oficina 3 - Santiago, Chile

Página Web: www.terram.cl

Info@terram.cl

Teléfono (56) (2) 264-0682

Fax: (56) (2) 264-2514