

USO DE FÁRMACOS Y OTROS PRODUCTOS QUÍMICOS EN LA PRODUCCIÓN DE SALMÓNIDOS

USE OF DRUGS AND OTHER CHEMICALS PRODUCTION SALMONID

Bravo. S¹.

RESUMEN:

Junto con el desarrollo de la industria acuícola, la presencia de enfermedades ha sido uno de los temas relevantes a nivel mundial, debido al perdido económico provocado producto de la mortalidad que generan. Las enfermedades han estado siempre presente en los peces de cultivo. Inicialmente, los patógenos descritos correspondían a virus, bacterias y parásitos que afectaban a los peces cultivados en agua dulce, pero junto con el inicio de la producción de peces en balsas jaulas en el mar, emergieron nuevos patógenos, siendo los de mayor peligrosidad los virus, ampliamente distribuidos en el mar y para los cuales no existe control a través de medicamentos, y las vacunas hasta ahora disponibles no otorgan una completa protección.

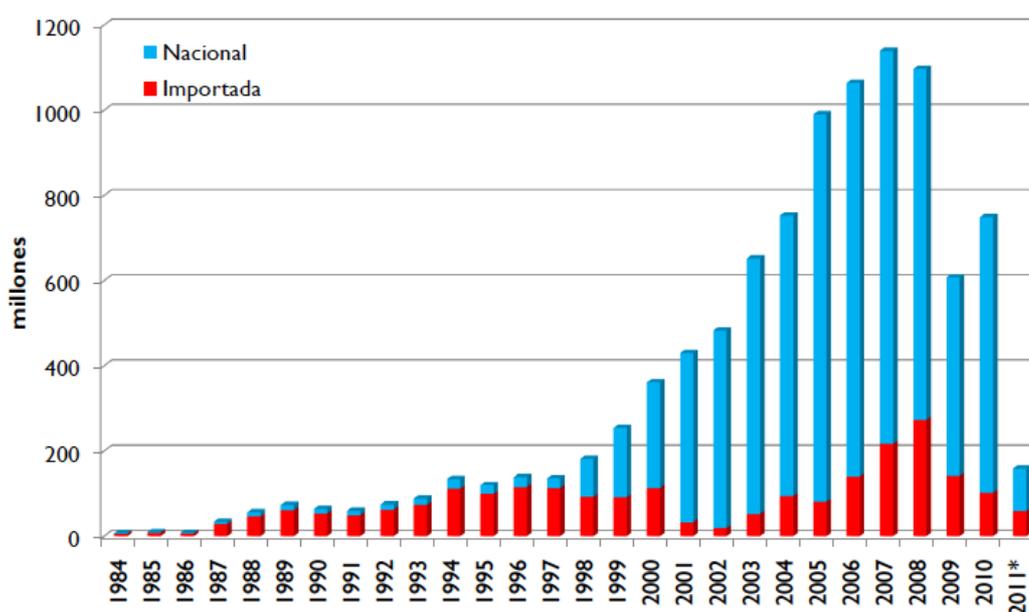
Desde los inicios de la salmonicultura en Chile, a principios de los 1980, los salmones se han visto permanentemente afectados por patógenos que provocan enfermedad. Por ser los salmónidos especies exóticas introducidas como ovas desde el hemisferio norte, las principales enfermedades que afectan a estas especies son también exóticas, introducidas a Chile a través de ovas infectadas. A partir de 1992, cuando Chile se posesionó en el mundo como el segundo productor de salmones, después de Noruega, se comenzó a registrar un incremento en la diversidad de patógenos introducidos al país (Tabla 1). Sin dudas, la importación de ovas es uno de los principales riesgos identificados para la introducción de enfermedades, razón por la cual existen restricciones para su importación por parte de la mayoría de los países.

Tabla 1: Patógenos exóticos reportados para la salmonicultura en Chile.

Dra. Sandra Bravo¹. Instituto de Acuicultura; Universidad Austral de Chile, Sede Puerto Montt; Chile sbravo@uach.cl

FECHA	PATOGENO
1970	<i>Renibacterium salmoninarum</i> (BKD) (Wood, 1970)
1983	Necrosis Pancreática Infecciosa (IPN; VR-299) (McAllister & Reyes, 1984)
1989	<i>Piscirickettsia salmonis</i> (SRS) (Bravo & Campos, 1989)
1992	<i>Yersinia ruckeri</i> (ERMD) (Bravo, 1992)
1993	<i>Flavobacter psychrophilus</i> (RTFS) (Bustos et al. 1995)
1995	<i>Aeromonas salmonicida</i> atípica (Bravo, 1995)
1995	<i>Nucleospora salmonis</i> (Bravo, 1995)
1998	Necrosis Pancreática Infecciosa (IPN; Sp).
2000	Streptococcus sp.
2003	<i>Vibrio ordalii</i> (Colquhoun et al, 2004)
2004	<i>Listonella (Vibrio)anguillarum</i>
2006	<i>Francisella piscicida</i> (Birkbeck et al., 2007)
2007	Anemia Infecciosa del Salmón (ISA) (Godoy et al., 2008)

En sus inicios, la salmonicultura en Chile fue altamente dependiente de la importación de ovas (Fig.1), pero en la medida que nuevos patógenos fueron introducidos al país, las restricciones para la importación de ovas fueron más severa, incentivando la producción de ovas nacionales. Actualmente, Sernapesca solo permite su importación desde países en los cuales no hay presencia de patógenos de alto riesgo para los salmónidos en Chile, destacándose Tasmania; Islandia y Dinamarca. Entre los patógenos de alto riesgo para la salmonicultura Chilena se destaca la enfermedad viral Pancreas Disease (PD), no presente en el país.



Fuente: Aquabench

Figura 1: Producción de ovas nacionales versus ovas importadas.

En la Tabla 2 se listan los países desde donde Chile importó ovas de las especies salmonídeas sometidas a cultivo. En la tabla 3 se listan las enfermedades presentes en los países proveedores de ovas.

Tabla 2: Países desde los cuales se han importado ovas de salmónidos para Chile.

Especies Salmonídeas	Países
Salmón del Atlántico	Noruega, Escocia, Irlanda, Islandia, Islas Faroe, Suecia, Dinamarca, Canadá, USA.
Trucha arcoiris	Noruega, Suecia, Finlandia, Islandia, UK, USA.
Salmón Coho	USA, Canadá.
Salmón Chinook	USA, Nueva Zelanda

Tabla 3: Enfermedades presentes en los países proveedores de ovas

País	Enfermedades
Noruega	IPN; ISA; VHS; PD; BKD; Furunculosis; Vibrio salmonicida; Piscirickettsiosis.
Escocia	IPN; ISA; PD; BKD; furunculosis; Vibrio salmonicida; Piscirickettsiosis.
Dinamarca	IPN; VHS; BKD; Furunculosis; RTFS
Irlanda	ISA; PD; Furunculosis; Vibrio salmonicida; Piscirickettsiosis; RTFS.
Islas Faroe	ISA
Finlandia	IPN; VHS; BKD; Furunculosis
Islandia	BKD; Furunculosis
Canadá	IPN; IHN; VHS; ISA; PD; BKD; Furunculosis; Vibrio salmonicida; Piscirickettsiosis; Nucleospora salmonis.
Estados Unidos	IPN; IHN; VHS; ISA; BKD; Furunculosis; Piscirickettsiosis; Nucleospora salmonis; Myxobolus cerebralis.

Para el control de las enfermedades causadas por bacterias y parásitos se utilizan quimioterápicos. El uso de químicos para el control de patógenos en los cultivos de peces tiene una larga historia en el mundo, la cual se inició con la utilización de baños con sal para el control de ectoparásitos. Los primeros registros del uso de formalina para el control de infecciones causadas por el protozoo flagelado Costia (Ichtyobodo) datan de 1909. Otros desinfectantes como el cobre y el verde de malaquita entraron en escena en los años 1920 y 1930, y los compuestos de amonio cuaternario lo hicieron en los años 1940. El uso de agentes antibacterianos para el control de las enfermedades infecciosas en peces data de fines de los años 1930, cuando las sulfamerazinas fueron introducidas a Los Estados Unidos. En los años 1950 fue introducida en Norteamérica y Europa la oxitetraciclina para el control de las enfermedades bacterianas en peces, y en los años 1970 el ácido oxolínico fue introducido en Japón para uso en acuicultura (Alderman & Michel, 1992).

En la medida que nuevas drogas fueron desarrolladas para el control de las enfermedades infecciosas en el hombre, estas fueron estudiadas para su aplicación en veterinaria y luego a la acuicultura. Sin embargo, a pesar de la enorme expansión de la industria acuícola a través del mundo, y a pesar de la amplia variedad de fármacos sugeridos en la literatura científica como adecuados para su uso en acuicultura, la variedad de productos veterinarios

legalmente disponibles para los cultivos de peces es limitada. El uso de antibacterianos para el control de las enfermedades en organismos acuáticos ha sido ampliamente cuestionado en los últimos años, debido a la información disponible sobre el desarrollo de resistencia de las bacterias a ciertos antibacterianos; al efecto de los quimioterápicos en el ambiente acuático, y a la percepción por parte del consumidor frente al uso de fármacos en los productos de la acuicultura (Alderman, 2002).

En Chile, los fármacos autorizados para la acuicultura están listados en el “Reglamento de Productos Farmacéuticos de uso exclusivamente Veterinario” (Decreto N°139/1995 del Ministerio de Agricultura). Los fármacos para uso en peces y sus Límites Máximos Residuales (LMR) autorizados en Chile se presentan en la Tabla 4

Tabla 4: Restricciones en el uso de antimicrobianos para la salmonicultura en Chile.

Antibacteriano	LMR	Antiparasitario	LMR
Oxitetraciclina	100 µg/Kg	Benzoato de emamectina	100 µg/Kg
Acido oxolínico	50 µg/Kg	Diflubenzuron	1000 µg/Kg
Flumequina	500 µg/Kg	Cipermetrina	50 µg/Kg
Sulfas	100 µg/Kg	Deltametrina	30 µg/Kg
Florfenicol	200 µg/Kg	Azametifos	100 µg/Kg
Eritromicina	200 µg/Kg		
Enrofloxacino	10 µg/Kg		
Amoxicilina	50 µg/Kg		
Espiramicina	Ausencia*		

Fuente: Sernapesca. (*) Se entiende por ausencia a los resultados obtenidos bajo el límite de detección de la técnica de laboratorio empleada para la detección del fármaco.

Al igual que en otros países, las sustancias prohibidas en Chile para uso veterinario son: Esteroides (17 β-estradiol); Estilbenos; Nitroimidazoles; Cloranfenicol; Nitrofuranos; Verde de Malaquita; Cristal Violeta; Verde Brillante y metabolitos.

Como una forma de minimizar los riesgos en el uso de fármacos suministrado a animales para consumo humano y como una forma de proteger la salud del consumidor, los países compradores han puesto restricciones. Los Límites Máximos Residuales (LMR) establecidos para la carne y piel de pescado por Los Estados Unidos, la Unión Europea y Japón, son presentados en la Tabla 5.

Tabla 5: LMR establecidos para los fármacos en músculo de peces por países importadores.

Producto	USA	U E	JAPON
Oxitetraciclina	200 µg/Kg	100 µg/Kg	200 µg/Kg
Acido Oxolínico	Ausencia*	100 µg/Kg	50 µg/Kg
Flumequina	Ausencia	600 µg/Kg	500 µg/Kg
Sulfonamidas	Ausencia	100 µg/Kg	100 µg/Kg
Florfenicol	Ausencia	1000 µg/Kg	200 µg/Kg
Eritromicina	Ausencia	200 µg/Kg	200 µg/Kg
Enrofloxacino	Ausencia	100 µg/Kg	10 µg/Kg
Amoxicilina	Ausencia	50 µg/Kg	50 µg/Kg
Espiramicina	Ausencia	Ausencia	200 µg/Kg
Benzoato de emamectina	Ausencia	100 µg/Kg	100 µg/Kg
Diflubenzuron	Ausencia	1000 µg/Kg	1000 µg/Kg
Cipermetrina	Ausencia	50 µg/Kg	30 µg/Kg
Deltametrina	Ausencia	10 µg/Kg	30 µg/Kg
Azametifos	Ausencia	-	-

Fuente: Sernapesca.

Para que el medicamento sea efectivo, el fármaco debe ser absorbido y distribuido al sitio de infección. Algunos metabolitos originados por la biotransformación de algunos fármacos, pueden persistir en el cuerpo del pez por un período mayor que el producto original y también ser excretados más lentamente que el compuesto original. El periodo de excreción del fármaco es dependiente de la temperatura del agua, por lo tanto el periodo de carencia de un determinado fármaco es también dependiente de la temperatura del agua. El período de carencia corresponde a los grados días acumulados a los cuales se alcanza el límite máximo residual (LMR) establecidos para cada fármaco (Tabla 6). Es el período de espera que debe transcurrir entre la última administración del medicamento veterinario y la cosecha del animal tratado, para consumo humano.

Tabla 6: Períodos de carencia recomendados por los laboratorios farmacéuticos para los fármacos comercializados en Chile.

Antibacteriano	Carencia	Antiparasitario	Carencia
Acido oxolínico	450 °d	Benzoato de emamectina	0 °d
Flumequina	300 °d	Peróxido de Hidrógeno	0 °d
Oxitetraciclina	600 °d	Deltametrina	10 °d
Eritromicina	500 °d	Cipermetrina	30 °d
Florfenicol	300 °d	Diflubenzuron	300 °d
Amoxicilina	300 °d		

Fármacos utilizados en Chile por fase de desarrollo

Fase de agua dulce: Los medicamentos utilizados en esta etapa están

relacionados principalmente con el control de hongos, parásitos y flavobacterias, que están presentes en los cuerpos de agua dulce y que forman parte de los patógenos habituales de los peces silvestres. Como la mayoría de estos patógenos son externos, localizados en la superficie corporal y branquias, los tratamientos empleados para su control corresponden a desinfectantes aplicados a través de baños.

Entre los patógenos externos más fastidiosos se destacan *Saprolegnia sp.*, flavobacterias e *Ichthyophthirius multifiliis* (Ich). Entre los parásitos internos, *Spironucleus sp.* es el que provoca los mayores niveles de mortalidad en los salmónidos en la etapa de primera alimentación, por lo que para su control son empleados antiparasitarios suministrados oralmente. *Nucleospora salmonis*, parásito microsporido intracelular, fue introducido a Chile a través de ovas infectadas desde el estado de Washington. Se transmite horizontalmente en el agua dulce y verticalmente en el interior de las ovas. No existen fármacos efectivos para su control. Las enfermedades bacterianas de mayor impacto, registradas en agua dulce son:

BKD: La bacteria intracelular *Renibacterium salmoninarum* fue registrada por primera vez en salmón coho cultivado en la Piscicultura de Polcura (Wood, 1970). A la fecha, no causa impacto severo en las tres principales especies salmonídeas cultivadas en agua dulce en Chile. De hecho, las especies más susceptibles son los salmones del Pacífico: salmón Pink, salmón Sockeye, salmón Chum y salmón Chinook.

ERMD: La enterobacteria *Yersinia ruckeri*, causante de la enfermedad entérica de la boca roja, ha sido mantenida bajo control gracias a la aplicación de vacunas a los alevines, previo a su contacto con el patógeno, lo que ha permitido evitar el uso de antibacterianos al no registrarse brotes de la enfermedad en los ejemplares vacunados.

RTFS: El síndrome del alevín de la trucha arcoiris causado por la flavobacteria *Flavobacter psychrophilus* es una enfermedad septicémica de gran impacto en la fase de agua dulce. Esta bacteria fue introducida a través de ovas infectadas desde Dinamarca. Hasta ahora no se han desarrollado vacunas efectivas para su prevención, y el control se realiza a través de la aplicación de antibióticos vía oral.

Fase Mar: Esta es la fase más complicada, al registrarse las principales pérdidas económicas de la industria producto de las enfermedades y los mayores volúmenes de antibiótico usados para su control. A diferencia de lo que ha ocurrido en Noruega, donde se ha observado una notable reducción en el volumen de fármacos suministrados en los últimos años, gracias al desarrollo de vacunas efectivas para la prevención de las principales enfermedades que afectan a los salmones en el Hemisferio Norte, la realidad Chilena es diferente. Entre los patógenos de mayor impacto para la industria nacional se destacan:

***Piscirickettsia salmonis*:** Causante del Síndrome Rickettsial de los Salmónidos (SRS). Patógeno intracelular de alta peligrosidad para la acuicultura, registrado prácticamente desde los inicios del cultivo de salmones

en Chile. Es responsable de los altos volúmenes de antibióticos reportados para la acuicultura Chilena al no responder efectivamente ante los antibacterianos actualmente disponibles en el mercado. Por el carácter intracelular de *P.salmonis*, el SRS es considerado una enfermedad de tipo crónica que se manifiesta frente a eventos de estrés y de condiciones ambientales adversas para los peces, transformándose en brotes de carácter agudo, con niveles de mortalidad que pueden superar el 30% en un corto período de tiempo. En ausencia de vacunas efectivas para el control de *P. salmonis*, los antibacterianos han sido hasta ahora el arma utilizada por la industria salmonera para su control.

***Renibacterium salmoninarum* (BKD):** Al igual que *Piscirickettsia*, esta bacteria es intracelular, por lo que el control de la enfermedad no es completamente efectivo con los antimicrobianos disponibles actualmente en el mercado. Las mayores pérdidas económicas por esta enfermedad en el mar ocurren en la Región XII.

Aeromonas salmonicida atípica: Enfermedad bacteriana de fácil control a través de antibacterianos, para la cual actualmente existen vacunas disponibles en el mercado nacional. Fue registrada en salmón del Atlántico en la zona de Chiloé continental a partir de 1995 (Bravo, 1999) y actualmente está distribuida hacia otras áreas incluyendo a dos importantes lagos en los que se produce smolts.

Streptococosis: Enfermedad bacteriana asociada a *Streptococcus phocae* y restringida al salmón del Atlántico. Fue registrada en el año 2001, controlada con antibacterianos y para la cual actualmente existen autovacunas disponibles para su prevención.

Vibriosis: Enfermedad bacteriana causada por *Vibrio ordalii*. Se registró por primera vez en el verano del año 2003 y restringida hasta ahora al salmón del Atlántico. Es controlada a través de antibacterianos y también se han desarrollado autovacunas para su prevención.

Caligus: Parásito que provoca un severo impacto en los salmones de cultivo y responsable de los volúmenes de antiparasitarios utilizados por la industria salmonera en el mar. Los primeros registros de este parásito en salmones de cultivo datan de 1981 (Reyes & Bravo, 1983). A partir de 1997 es *Caligus rogercresseyi* (Boxshall & Bravo 2000) el parásito más fastidioso para el salmón del Atlántico y trucha arcoiris, especies altamente susceptibles.

Efecto Ambiental de los medicamentos aplicados a los peces

A fines de los años 1980 se comenzó a observar una creciente preocupación por el posible efecto ambiental de la crianza intensiva de peces, con foco en la salmonicultura. Uno de los principales cuestionamientos fue el extensivo uso de antimicrobianos para el tratamiento de las enfermedades de peces y su efecto sobre el desarrollo de resistencia de los patógenos a los fármacos usados para su control. Además de la preocupación por parte del consumidor,

frente a la posibilidad de que peces, crustáceos y moluscos comercializados contengan residuos que afecten su salud.

Cuando el alimento medicado es administrado a un lote de peces enfermos, siempre hay una fracción de peces que no come debido a su estado sanitario precario, por lo que este alimento se pierde en el agua o es consumido por peces silvestres que circundan las jaulas. Por otro lado, la estrategia de usar tratamientos preventivos o el uso de antibacterianos como promotores de crecimiento es una práctica no aceptada en acuicultura, ya que solo contribuye al desarrollo de resistencia bacteriana. La microflora intestinal normal de un organismo tratado, puede verse alterada como resultado de una incompleta absorción de la droga a nivel intestinal, o como resultado de la excreción de la droga en una forma activa, vía biliar.

Existe abundante literatura en la cual se documenta el efecto de la aplicación de compuestos germicidas en el ambiente acuático. En estos estudios se señala que una parte importante de estos compuestos no son absorbidos y son liberados al agua, en el cual pueden reaccionar con las moléculas presentes, quedando inmovilizados en forma de compuestos que no representan un riesgo para el desarrollo de resistencia bacteriana. Sin embargo una parte de los compuestos no asimilados por el organismo objetivo puede quedar en forma libre o representada en R-plasmidios bacterianos, los cuales se crean y pueden conjugarse a bacterias de otras especies, que estén sometidas a la misma presión selectiva (Dölz, 1999).

El traspaso horizontal e interespecífico de información genética que permite a las bacterias desarrollar resistencia bacteriana es una amenaza no sólo para la salud humana, sino para la condición ambiental general en los ambientes acuáticos, desarrollando condiciones en las cuales los tratamientos terapéuticos tradicionales se van tornando cada vez mas ineficientes y la flora y fauna silvestre se ve expuestas a agentes que disminuyen su capacidad de competir y desarrollarse adecuadamente (Alderman & Hasting, 1998; Dölz y col., 2000; Millanao, 2002). Hay que considerar que las bacterias se multiplican a gran velocidad, doblando su número en 20 a 30 minutos, por lo que su capacidad de adaptarse a cambios ambientales y sobrevivir a condiciones desfavorables a menudo resulta en el desarrollo de mutaciones, que le permiten a la bacteria sobrevivir a condiciones ambientales adversas. La capacidad de una bacteria para adaptarse a los cambios en su medioambiente y sobrevivir a estos es llamada resistencia. Desde un punto de vista clínico, se considera que un microorganismo se ha hecho resistente a un antibacteriano, cuando la concentración o dosis, que era más que suficiente para inhibir el crecimiento o destruir al microorganismo, deja de ser efectiva (Dölz, 1999).

Considerando que las sustancias antimicrobianas aplicadas en el tratamiento de peces son solamente metabolizadas en un grado menor y que no es permitida la presencia de residuos en el pez destinado a consumo humano (LMR), se puede concluir que el 100% de los medicamentos utilizados debieran terminar finalmente en el medio acuático.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Alderman. D.J. 2002. Trends in Therapy and Prophylaxis 1991-2001. Bulletin of the European Association of Fish Pathologists 22(2). 117-125.

Alderman D.J., Michel C.1992. Chemotherapy in aquaculture today. In: Chemotherapy in Aquaculture: from theory to reality. Office International des Epizooties. pp: 3-24.

Alderman D.J., Hastings T.S. 1998. Antibiotic use in aquaculture: development of antibiotic resistance –potential for consumer health risks. Int. J Food Sci. Tech 33. 139-155.

Boxshall, G.A., Bravo, S. 2000. On the identity of the common Caligus (Copepoda: Siphonostomatoida: Caligidae) from salmonid netpen system in southern Chile. Contributions to Zoology 69, 137-146.

Bravo, S. 1993. Diseases reported in pen reared salmonids from Chile Fish Health Newsletter. 21(3): 3.

Bravo S. 1996. Enterocytozoon salmonis in Chile. Fish Health Newsletter. 24(1): 12–13.

Bravo, S. 1999. Atypical furunculosis in Atlantic salmon. Fish Health Newsletter, 27(4): 2.

Bravo S. y M. Campos.1989 Coho Salmon Syndrome in Chile. Fish Health Newsletter. Vol 17 (3) 3.

Bustos P.A., Calbuyahue J., Montaña J., Opazo B., Entrala P., Solervicens R. 1995. First isolation of Flexibacter psychrophilus, as causative agent of rainbow trout fry syndrome (RTFS), producing rainbow trout mortality in Chile. Bulletin of the European Association of Fish Pathologists, 15(5): 162–164.

Colquhoun D.J.; Aase I.L.; Wallace C.; Baklien A.; Cravnigen K. 2004. First isolation of Vibrio ordalii from Chile. Bulletin of the European Association of Fish Pathologists. Vol.24(4):185-188.

Dölz H. 1992. Consideraciones sobre el empleo de la quimioterapia antibiótica en salmonicultura. Actualidad Farmacéutica 49 (2): 7-9.

Dölz H. 1999. La resistencia de las bacterias patógenas a los antimicrobianos. un fenómeno que requiere una urgente atención. Pharmakon Diciembre: 14-21.

Dölz H.; M.Calvo; M.Oróstegui; N. Sáez y G. León. (2000). "Surveillance of bacterial antibiotic resistance in different ecosystems". VII World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics and 4th Congress of the

European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics. Florence . Italy . pp 196. July 15 - 20.

Godoy M.G., Aedo A., Kibenge M.J.T., Groman D.B., Yason C.V., Grothusen H., Lisperguer A., Calbucura M., Avendaño F., Imilán M., Jarpa M., Kibenge F.S.B. 2008. First detection, isolation and molecular characterization of infectious salmon anaemia virus associated with clinical disease in farmed Atlantic salmon (*Salmo salar*) in Chile. *BMC Veterinary Research*, 4: 28.

McAllister P.E., Reyes X. 1984. Infectious pancreatic necrosis virus: isolation from rainbow trout *Salmo gairdneri* Richardson, imported into Chile. *Journal of Fish Diseases*, 7: 319–322.

Millanao A. 2002. Estudio cualitativo y cuantitativo de las quinolonas y fluoroquinolonas importadas y autorizadas para uso y disposición en medicina y en veterinaria en Chile en el período 1998-2001. Consideraciones sobre su impacto para la salud pública y el medio ambiente. Tesis Escuela Química y Farmacia. Facultad de Ciencias. Universidad Austral de Chile. Valdivia. 114pp.

Reyes X. y S. Bravo. 1983. Notas sobre una copepoidosis en salmones de cultivo. *Investigaciones Marinas*. 11:55-57.

Wood J. 1970. Diseases of Pacific Salmon. Their Prevention and Treatment. State of Washington. Department of Fisheries. Hatchery Division. 3th Edition. 82 pp.