

**UNIVERSIDAD AUSTRAL DE CHILE  
FACULTAD DE PESQUERIAS Y OCEANOGRAFIA  
INSTITUTO DE ACUICULTURA  
CASILLA 1327 PUERTO MONTT - CHILE**

**PROYECTO N° 2003 – 28**

**“DIAGNOSTICO DEL USO DE FÁRMACOS Y OTROS PRODUCTOS  
QUÍMICOS EN LA ACUICULTURA”**

**INFORME FINAL**

**S. Bravo; H. Dölz; M.T. Silva; C. Lagos; A. Millanao; M. Urbina**

**Puerto Montt, Abril de 2005**

## INDICE GENERAL

<b>CONTENIDO</b>	<b>PAGINA</b>
RESUMEN EJECUTIVO	13
INTRODUCCIÓN	16
OBJETIVOS	19
METODOLOGÍA	20

### PARTE I: FÁRMACOS

OBJETIVO N°1a	24
1.1.a ANTECEDENTES	24
1.2.a DESARROLLO METODOLOGICO	35
1.3.a RESULTADOS	38
OBJETIVO N°2a	98
1.1.a ANTECEDENTES	98
2.2.a DESARROLLO METODOLOGICO	102
2.3.a RESULTADOS	108
OBJETIVO N°3a	124
3.1.a ANTECEDENTES	124
3.2.a DESARROLLO METODOLOGICO	141
3.3.a RESULTADOS	141
OBJETIVO N°4a	171
4.1.a ANTECEDENTES	171
4.2.a DESARROLLO METODOLOGICO	184
4.3.a RESULTADOS	185

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	191
----------------------------	-----

## **PARTE II: ANTI-INCRUSTANTES**

OBJETIVO N°1b	206
1.1.b ANTECEDENTES	206
1.2.b DESARROLLO METODOLOGICO	214
1.3.b RESULTADOS	215

OBJETIVO N°2b	218
2.1.b ANTECEDENTES	218
2.2.b DESARROLLO METODOLOGICO	218
2.3.b RESULTADOS	220

OBJETIVO N°3b	228
3.1.b ANTECEDENTES	228
3.2.b DESARROLLO METODOLOGICO	232
3.3.b RESULTADOS	232

OBJETIVO N°4b	244
4.1.b ANTECEDENTES	244
4.2.b DESARROLLO METODOLOGICO	252
4.3.b RESULTADOS	253

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	255
----------------------------	-----

## INDICE DE TABLAS

<b>PARTE I: Fármacos</b>	<b>PÁGINA</b>
<b>Tabla N°1:</b> Distribución de los recursos cultivados en Chile, por región.	22
<b>Tabla N°2:</b> Listado de las principales enfermedades presentes en cada etapa de desarrollo de los salmónidos en Chile.	25
<b>Tabla N°3</b> Antibióticos utilizados en los cultivos larvarios y postlarvarios de pectínidos en Iberoamérica (Maeda-Martinez, 2001).	29
<b>Tabla N°4:</b> Principales drogas antimicrobianas reportadas para la acuicultura mundial en 1992 (Alderman y Michel).	30
<b>Tabla N°5:</b> Listado de antimicrobianos aprobado para uso en la acuicultura (Schnick et al, 1997).	31
<b>Tabla N°6:</b> Listado de microbicidas aprobado para uso en la acuicultura (Schnick et al, 1997).	32
<b>Tabla N°7:</b> Fármacos para uso en peces autorizados en Chile.	33
<b>Tabla N°8:</b> Principales desinfectantes usados en la acuicultura.	34
<b>Tabla N°9:</b> Anestésicos aprobado para uso en la acuicultura (Schnick et al, 1997).	35
<b>Tabla N°10:</b> Anestésicos autorizados para uso en peces en Chile.	35
<b>Tabla N°11:</b> Listado de Laboratorios según los productos comercializados.	38
<b>Tabla N°12:</b> Antimicrobianos comercializados en Chile.	39
<b>Tabla N°13:</b> Fármacos comercializados por las empresas distribuidoras de productos veterinarios entre los años 1999-2003.	40
<b>Tabla N°14:</b> Registro de antibióticos utilizados por la acuicultura Noruega en el período 1987-1996 (Grave et al., 1996; Grave et al, 1999 <sup>b</sup> ).	100
<b>Tabla N°15:</b> Registro de agentes terapéuticos utilizados por la acuicultura Noruega en el 2001 (Lunestad, 2002).	100

<b>Tabla N°16:</b> Volúmenes anestésicos usados en Noruega en el 2001 (Lunestad, 2002).	101
<b>Tabla N°17:</b> Volúmenes de antibacterianos comercializados por los Laboratorios farmacéuticos (ingrediente activo).	109
<b>Tabla N°18:</b> Volúmenes de antiparasitarios y fungicidas comercializados por los laboratorios farmacéuticos (ingrediente activo).	110
<b>Tabla N°19:</b> Volúmenes de anestésicos comercializados por los laboratorios farmacéuticos (ingrediente activo).	111
<b>Tabla N°20:</b> Volúmenes de antibacterianos comercializados por las empresas distribuidoras de productos farmacéuticos (ingrediente activo).	112
<b>Tabla N°21:</b> Volúmenes de antiparasitarios y fungicidas comercializados por las empresas distribuidoras de productos farmacéuticos (ingrediente activo).	113
<b>Tabla N°22:</b> Volúmenes de anestésicos comercializados por las empresas distribuidoras de productos farmacéuticos (ingrediente activo).	114
<b>Tabla N°23:</b> Empresas salmoneras que respondieron las encuestas.	115
<b>Tabla N°24:</b> Antibacterianos declarados por las empresas salmoneras.	116
<b>Tabla N°25:</b> Antiparasitarios declarados por las empresas salmoneras.	116
<b>Tabla N°26:</b> Anestésicos declarados por las empresas salmoneras.	117
<b>Tabla N°27:</b> Desinfectantes y anestésicos declarados por las empresas de servicio de vacunación.	118
<b>Tabla N°28:</b> Listado de centros de investigación según recurso cultivado.	119
<b>Tabla N°29:</b> Glosa de algunos productos farmacéuticos registrados en el Servicio Nacional de Aduanas.	123
<b>Tabla N°30:</b> Consumo de antibióticos en Noruega (ingrediente activo).	125
<b>Tabla N°31:</b> Consumo de antibióticos en el Reino Unido (ingrediente activo).	125

<b>Tabla N°32:</b> Antibacterianos usados por la industria del salmón en Chile.	135
<b>Tabla N°33:</b> Vacunas registradas por el SAG para uso en peces en Chile.	139
<b>Tabla N°34:</b> Vacunas autorizadas con permiso especial.	140
<b>Tabla N°35:</b> Antibacterianos usados por recurso.	142
<b>Tabla N°36:</b> Listado de antibacterianos declarados para las diferentes patologías que afectan a los salmones de cultivo.	143
<b>Tabla N°37:</b> Fármacos usados en salmones por etapa de cultivo.	144
<b>Tabla N°38:</b> Antibacterianos declarados por las empresas salmoneras.	145
<b>Tabla N°39:</b> Antiparasitarios declarados por las empresas salmoneras.	146
<b>Tabla N°40:</b> Anestésicos declarados por las empresas salmoneras.	146
<b>Tabla N°41:</b> Fármacos declarados por planta de alimento.	147
<b>Tabla N°42:</b> Relación fármacos comercializados v/s producción de salmones.	147
<b>Tabla N°43:</b> Volúmenes de producción de abalones y ostiones en el período de estudio.	149
<b>Tabla N°44:</b> Relación fármacos informados v/s producción de moluscos.	150
<b>Tabla N°45:</b> Antibacterianos (producto activo) utilizados por las empresas productoras de abalones entre los años 1999 - 2003.	151
<b>Tabla N°46:</b> Desinfectantes y Desincrustantes utilizados por las Empresas productoras de abalones entre los años 1999 - 2003.	152
<b>Tabla N°47:</b> Inductores del desove y anestésicos utilizados por las Empresas productoras de abalones entre los años 1999 - 2003.	153
<b>Tabla N°48:</b> Antibacterianos (producto activo) utilizados por las empresas productoras de ostiones entre los años 1999 - 2003.	154
<b>Tabla N°49:</b> Desinfectantes y Desincrustantes utilizados por las empresas productoras de ostiones entre los años 1999 - 2003.	155

<b>Tabla N°50:</b> Inductores del desove utilizados por las empresas productoras de ostiones entre los años 1999 - 2003.	156
<b>Tabla N°51:</b> Precios antimicrobianos comercializados en Chile.	160
<b>Tabla N°52:</b> Costos de los fármacos v/s producción de salmones.	161
<b>Tabla N°53:</b> Costos generados por efecto de las mortalidades en la salmonicultura nacional, años 1999-2003.	162
<b>Tabla N°54:</b> Evolución del uso de vacunas en Chile entre los años 1999 y 2003.	166
<b>Tabla N°55:</b> Dosis de vacunas inyectables comercializadas para salmonidos.	168
<b>Tabla N°56:</b> Proporción vacunas IPN v/s otras vacunas.	169
<b>Tabla N°57:</b> Precios de las vacunas en Chile (año 2005).	170
<b>Tabla N°58:</b> Costos asociados al uso de vacunas.	170
<b>Tabla N°59:</b> Límites Máximos Residuales (LMR) en carne y piel de pescado (Abril 2005).	177

## **PARTE II: Anti-incrustantes**

<b>Tabla N° 60:</b> Efecto del fouling en el incremento en el diámetro del hilo y área sólida ( $C_d$ ) para diferentes materiales usados en la construcción de redes.	207
<b>Tabla N° 61:</b> Resultados de Análisis por Espectrometría Fluorescencia de Rayos X (%), (Fuente: Proyecto FDI 01CR3PT-04, 2003).	214
<b>Tabla N° 62:</b> Anti-incrustantes distribuidos en Chile.	216
<b>Tabla N° 63:</b> Características técnicas de los anti-incrustantes comercializados en Chile.	217
<b>Tabla N°64:</b> Listado de los talleres de redes que dan servicios de impregnación durante el período de estudio.	219
<b>Tabla N° 65.</b> Volúmenes de anti-incrustantes utilizados por los Talleres de Redes entre los años 1999-2003.	221
<b>Tabla N° 66.</b> Volúmenes de anti-incrustantes comercializados entre los años 1999-2003.	223
<b>Tabla N°67:</b> Glosas y nombres de producto con que se importan anti-incrustantes.	224
<b>Tabla N°68:</b> Volúmenes de anti-incrustantes importados por los distribuidores nacionales, durante los años 2001-2003.	224
<b>Tabla N°69:</b> Volúmenes de anti-incrustantes comercializados y utilizados durante los años 1999-2003.	225
<b>Tabla N°70:</b> Distribución geográfica de los talleres de redes en la Región X para el año 2001.	228
<b>Tabla N°71.</b> Volúmenes de anti-incrustantes utilizados por los Talleres de Redes por Región entre los años 1999-2003.	233
<b>Tabla N°72.</b> Volúmenes de anti-incrustantes comercializados por Región entre los años 1999-2003.	236
<b>Tabla N°73:</b> Relación volumen de anti-incrustante utilizados por la industria v/s la producción de salmones, entre los años 1999-2003.	238

<b>Tabla N°74:</b> Relación volumen de anti-incrustante comercializados v/s la producción de salmones, entre los años 1999-2003.	239
<b>Tabla N°75:</b> Costos asociados al uso de anti-incrustantes.	241
<b>Tabla N°76:</b> Sustancias activas presentes en los productos anti-incrustantes existentes en el mercado Noruego (SFT, 2004b).	247
<b>Tabla N°77:</b> Anti-incrustantes provisionalmente autorizados en Escocia, para su uso en la acuicultura (SEPA, 2004).	250

## INDICE DE FIGURAS

<b>PARTE I: Fármacos</b>	<b>PÁGINA</b>
<b>Figura N°1:</b> Volúmenes de antibacterianos (Kg.) comercializados por los laboratorios farmacéuticos en el período 1999-2003.	109
<b>Figura N°2:</b> Volúmenes de antiparasitarios y funguicidas comercializados por los laboratorios farmacéuticos en el período 1999 – 2003.	111
<b>Figura N°3:</b> Volúmenes de anestésicos comercializados por los laboratorios farmacéuticos en el período 1999 – 2003.	112
<b>Figura N°4:</b> Volúmenes (Kg.) de antibacterianos utilizados para moluscos, 1999 -2003.	120
<b>Figura N°5:</b> Volúmenes (L) de desinfectantes y desincrustantes utilizados para moluscos entre los años 1999-2003.	121
<b>Figura N°6:</b> Volúmenes (L) de anestésicos e inductores del desove utilizados para moluscos entre los años 1999-2003.	122
<b>Figura N°7:</b> Mecanismo de resistencia de los microbios.	127
<b>Figura N°8:</b> Curva de resistencia a los antimicrobianos (WHO, 2000).	132
<b>Figura N°9:</b> Producción de salmón v/s antibacterianos comercializados.	148
<b>Figura N°10:</b> Producción de salmón v/s antiparasitarios comercializados.	148
<b>Figura N°11:</b> Producción de Salmón v/s anestésicos comercializados.	148
<b>Figura N°12:</b> Volúmenes de Antibacterianos utilizados por las empresas productoras de abalones entre los años 1999 – 2003.	151
<b>Figura N°13:</b> Volúmenes de Desinfectantes y de Desincrustantes utilizados por las empresas productoras de abalones entre los años 1999-2003.	152
<b>Figura N°14:</b> Volúmenes de Inductores de desove y de Anestésicos utilizados por las Empresas Productoras de abalones entre los años 1999-2003.	153
<b>Figura N°15:</b> Volúmenes de antibacterianos utilizados por las Empresas productoras de Ostiones entre los años 1999-2003.	155

<b>Figura N°16:</b> Volúmenes de Desincrustantes y de Desinfectantes utilizados por las Empresas productoras de Ostiones entre los años 1999-2003.	156
<b>Figura N°17:</b> Volúmenes de inductores del desove utilizados por las Empresas productoras de Ostiones entre los años 1999-2003.	157
<b>Figura N°18:</b> Kilos de antibacterianos (producto activo) utilizados por las Instituciones entre los años 1999-2003.	158
<b>Figura N°19:</b> Volúmenes de Desinfectantes y Desincrustantes utilizados por las Instituciones productoras de abalones entre los años 1999-2003.	158
<b>Figura N°20:</b> Litros de Desinfectantes y Desincrustantes utilizados por las Instituciones productoras de ostiones entre los años 1999-2003.	159
<b>Figura N°21:</b> Litros de Vacunas comercializados entre los años 1999 al 2003.	167
<b>Figura N°22:</b> Evolución antibacterianos v/s vacunas.	169
<b>Figura N°23:</b> Procedimientos sugeridos para el control de fármacos.	190

<b>PARTE II: Anti-incrustantes</b>	<b>PÁGINA</b>
<b>Figura N°24:</b> Antifouling de matriz soluble o convencional.	209
<b>Figura N°25:</b> Antifouling de matriz insoluble o tipo contacto.	209
<b>Figura N°26:</b> Antifouling de matriz mixta.	210
<b>Figura N°27:</b> Antifouling hidrofílicos.	211
<b>Figura N°28:</b> Antifouling poliméricos autopulimentante.	212
<b>Figura N°29:</b> Volúmenes de anti-incrustantes utilizados por los Talleres de redes durante 1999-2003.	222
<b>Figura N°30:</b> Volúmenes de anti-incrustantes con solvente y al agua comercializados durante los años 1999 – 2003 (Inf. Distribuidores).	223
<b>Figura N°31:</b> Anti-incrustantes comercializados v/s anti-incrustantes utilizados.	226
<b>Figura N°32:</b> Distribución de la población litros de anti-incrustantes comercializados respecto litros de anti-incrustantes utilizados 1999 – 2003.	227
<b>Figura N°33:</b> Volúmenes de anti-incrustantes base solvente utilizados por Región (1999-2003).	234
<b>Figura N°34:</b> Volúmenes de anti-incrustantes al agua utilizados por Región (1999-2003).	235
<b>Figura N°35:</b> Volúmenes de anti-incrustantes base solvente comercializados. (1999-2003).	236
<b>Figura N°36:</b> Volúmenes de anti-incrustantes al agua comercializados (1999-2003).	237
<b>Figura N°37:</b> Producción de salmón v/s anti-incrustantes utilizados por la industria.	238
<b>Figura N°38:</b> Producción de Salmón v/s Antifouling comercializados entre los años 1999 y 2003.	239

## RESUMEN EJECUTIVO

En este informe se entrega información referente a los volúmenes y diversidad de productos químicos empleados por la industria acuicultora nacional, referido a fármacos, desinfectantes y anti-incrustantes. Considerando que la problemática generada por los fármacos es diferente a la generada por las pinturas anti-incrustantes desde la perspectiva ambiental y percepción de la población y que además los actores involucrados en la comercialización y distribución de estos productos para la industria acuicultora no son los mismos, se decidió presentar la información generada en este proyecto en dos partes.

En la **Parte I**, correspondiente a fármacos, se confeccionó una base de datos de todos los actores involucrados en la comercialización, distribución y uso de fármacos para la industria acuicultora nacional, incorporando a las empresas cultivadoras de peces, lo que incluye además de los salmónidos a peces planos y a otros de reciente incorporación a los cultivos. Además se incluyeron las empresas cultivadoras de ostiones y abalones, considerando que también hacen uso de químicos en las primeras etapas de desarrollo de estos recursos.

Para capturar la información requerida para dar respuesta a los objetivos de este proyecto, se elaboraron 11 encuestas dirigidas a los diferentes actores involucrados, diferenciando a los proveedores (laboratorios farmacéuticos y distribuidores) de los usuarios, empresas de cultivo e instituciones de investigación.

Las encuestas fueron aplicadas a los 16 laboratorios farmacéuticos que comercializan fármacos y vacunas en el país y a las dos principales empresas distribuidoras de fármacos y desinfectantes para la acuicultura ubicadas en la Región X. Además se diseñaron y enviaron encuestas para los usuarios de estos productos farmacéuticos, los que además de las empresas productoras de peces y moluscos, incluye a las empresas que ofrecen servicios en vacunación, desinfección y fabricación de alimento.

Los resultados generados por este proyecto arrojan información acerca de los volúmenes de antimicrobianos comercializados para la acuicultura en el período de estudio que comprende los años 1999 al 2003 y entrega información acerca de la variedad de quimioterápicos utilizados para el período de estudio, por recurso y fase de cultivo.

La información procesada en este informe, para el caso de los salmones, fue principalmente obtenida de los laboratorios farmacéuticos, de los que se obtuvo un 87% de respuesta. De las empresas de la industria del salmón se obtuvo solo un 25% de respuesta, mientras que de las empresas relacionadas con el cultivo del ostión y abalón se logró el 100% de respuesta. Con la finalidad de discutir los resultados obtenidos y cumpliendo con la propuesta del proyecto, se realizó un seminario taller el día 8 de Abril del 2005.

En la **Parte II**, correspondiente a las pinturas anti-incrustantes utilizadas por la industria salmonera, se aplicó la misma metodología aplicada a los fármacos. Para la recopilación de la información se diseñaron dos encuestas, una dirigida a las siete empresas distribuidoras, que comercializan los anti-incrustantes en el país y la otra dirigida a los 20 talleres de redes que realizan impregnación con pinturas anti-incrustantes, localizados en la X y XI región. Los cuestionarios fueron planteados sobre la base de preguntas cerradas cuya finalidad fue capturar información referente a los tipos de pinturas anti-incrustantes comercializadas para la industria acuícola, las características y volumen de los anti-incrustantes usado por Región y por año.

Recibida el 100% de la información por parte de los talleres de redes y proveedores de pinturas anti-incrustantes, se realizaron reuniones de trabajo con el equipo técnico y se convocó a un Seminario Taller, previa entrega del pre-informe final. El Seminario Taller se realizó el 18 de Agosto del año 2004, en el que participó el grupo ejecutor del proyecto FIP, representantes de la Asociación de Talleres de Redes ATARED,

representantes del Intesal y de los organismos gubernamentales encargados del control y regulación de estos productos químicos, además de representantes de las empresas a las que se les aplicó la encuesta.

En el Seminario taller se analizaron los resultados generados por la información obtenida de las encuestas y se discutió acerca de eventuales medidas regulatorias para el uso de las pinturas anti-incrustantes en la acuicultura. Considerando que de acuerdo a las regulaciones internacionales consultadas, no existe prohibición del uso de pinturas anti-incrustantes en base a cobre y que solo existen regulaciones tendientes al manejo adecuado de los efluentes generados por el lavado de las redes. Se acordó proponer que las pinturas anti-incrustantes para uso en acuicultura porten un certificado de origen en que se especifiquen claramente los componentes de dicha pintura, la tasa de desprendimiento de la sustancia activa y las recomendaciones de uso, e implementar protocolos de Buenas Prácticas de Manejo (BPM) en el uso y tratamiento de las pinturas anti-incrustantes de tal forma asegurar su inocuidad para el medio ambiente y para los operadores de las pinturas.

Adicionalmente a lo acordado en el seminario taller, se recomienda en las conclusiones de este informe incentivar el uso de pinturas antifouling base agua, el cual constituye solo el 10% de las pinturas usadas y comercializadas para la industria del salmón en Chile.

## INTRODUCCION

La acuicultura ha sido uno de los sectores productivos que ha mostrado mayor crecimiento en los últimos 10 años. La producción mundial (peces, moluscos y crustáceos) al año 2000 alcanzó alrededor de 35,6 millones de toneladas métricas, con un valor aproximado de US\$ 51 billones. Sin embargo, con la expansión de la industria acuícola, las enfermedades han emergido con desastrosas consecuencias económicas. Las pérdidas por enfermedades estimadas para la acuicultura mundial son del orden de los US\$ 8 billones por año, lo cual representa el 15% del valor generado por la producción acuícola mundial (Enright, 2003).

Chile a partir de 1992 se convirtió en el segundo productor de salmónidos en el mundo y un actor importante para la acuicultura mundial, reportándose para el año 2003 volúmenes de 494 mil toneladas de producción bruta con valores del orden de los US\$ 1.147 millones anuales, correspondientes al 51% de las exportaciones del sector pesquero, con una participación del 33% en la producción mundial, después de Noruega (SalmonChile, 2004).

Las enfermedades no han estado ajenas al desarrollo acuícola nacional, en 1998 se declaró que las pérdidas anuales atribuidas a las enfermedades fueron del orden de los US\$ 100 millones (Salmonoticias, 1998), correspondientes al 14% de los ingresos generados para ese año. En el 2003 se declaró que las pérdidas anuales provocadas por la enfermedad rickettsial SRS han sido del orden de los US\$ 100 millones y de US\$ 20 millones para la enfermedad viral IPN (Intrafish, 2003). Los costos generados por estas dos patologías corresponden a aproximadamente el 12% de los ingresos anuales generados por este sector productivo.

Como una forma de mantener bajo control a los patógenos responsables de las enfermedades que se manifiestan en los cultivos intensivos, la industria farmacéutica ha desarrollado productos químicos biológicamente activos destinados a la eliminación y/o

a la inactivación de los patógenos, de tal forma minimizar las pérdidas económicas generadas por las enfermedades. Por otro lado, la industria farmacéutica también ha desarrollado vacunas para la prevención de las enfermedades, lo que le ha permitido a países como Noruega disminuir los volúmenes de antibióticos en el año 2001 al 1% en relación al año 1980 (Directorate of Fisheries, 2001; Lunestad, 2002).

En Chile solo se cuenta con datos estimados de los volúmenes de antimicrobianos utilizados por la industria del salmón, sin existir a la fecha estadística oficial, proveniente de las Instituciones técnicas oficiales del país. De acuerdo a lo presentado por uno de los periódicos para la industria acuícola y pesquera (Intrafish, 2003), en el año 2000 fueron administrados 40 toneladas de droga pura a 200.000 toneladas de alimento para peces, también se señala en ese mismo medio, que en 1999 se administraron 90 toneladas de droga pura a través del alimento para peces. Al no existir una información oficial entregada por un organismo estatal, información como esta crea desconcierto entre la comunidad internacional y también dentro de la comunidad nacional.

Aun cuando los antimicrobianos han sido usados en la industria acuícola por muchos años, la expansión de la acuicultura junto con la preocupación de la población sobre temas ambientales ha puesto de manifiesto muchos de los problemas potenciales asociados con el creciente uso de compuestos químicos en el medio ambiente acuático. El uso de químicos en los cultivos de peces tiene una larga historia, 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 por *Costia* 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. Los inicios en la terapia de enfermedades bacterianas sistémicas comenzaron a fines de la década de los años 1930, con la aplicación de sulfamerazina (Alderman y Michel, 1992).

A medida que nuevos fármacos eran desarrollados para la medicina humana y veterinaria, rápidamente se fue investigando su aplicación en los peces. Sin embargo, a

pesar de la enorme expansión de la industria acuícola a través del mundo en la década de los años 1930, y a pesar de la amplia variedad de fármacos sugeridos en la literatura científica como adecuadas para su uso en acuicultura (Wood, 1970; Post, 1983; Austin, 1986; Austin y Austin, 1987; Inglis et al., 1993; Bruno et al., 1998; Kent y Poppe, 1998), la variedad de productos veterinarios legalmente disponibles para los cultivos de peces era aún muy limitada en 1991 (Alderman y Michel, 1992). Este pensamiento cambió 10 años después, debido principalmente al desarrollo de vacunas contra las principales enfermedades bacterianas en los peces, sumado a la información disponible sobre la resistencia de las bacterias a ciertos antibacterianos, al efecto de los quimioterápicos en el medio ambiente y a la percepción por parte del consumidor frente al uso de fármacos en los productos de la acuicultura (Alderman, 2002).

A diferencia de lo que ha ocurrido en Europa, la realidad Chilena es diferente por cuanto las enfermedades responsables de las mayores pérdidas económicas en la industria del salmón son causadas por patógenos intracelulares, los cuales no son efectivamente controlados por los fármacos actualmente disponibles en el mercado. El desarrollo de vacunas para estas patologías ha sido complejo, prueba de esto es que las investigaciones para el desarrollo de una vacuna contra SRS se iniciaron a mediados de los años 1990 por los principales laboratorios productores de vacuna en el mundo y para el caso del BKD las investigaciones para la fabricación de una vacuna efectiva datan de inicios de los años 1970 en Norteamérica.

En Chile, los estudios científicos que tienden a conocer la dimensión del problema de la resistencia de las bacterias a los antimicrobianos de mayor uso, son aislados y, aquellos que estudian como las sustancias químicas con actividad biológica están modificando el ambiente y las relaciones ecológicas entre sus constituyentes, son prácticamente inexistentes (Dölz, 2001). Sin lugar a dudas, la decisión política de llevar a cabo investigación científica sistematizada que incorpore a todos los agentes involucrados, es una necesidad que no admite retrasos, en beneficio de la salud de los chilenos, en la protección del medio ambiente y en beneficios del propio sector productivo acuícola.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Diagnosticar y evaluar el tipo y cantidad de productos químicos (fármacos, desinfectantes y anti-incrustantes) utilizados por la industria acuicultora nacional, sus proyecciones e impactos.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1.- Determinar los productos genéricos y/o compuestos activos de los productos químicos o bioquímicos (antimicrobianos, antiparasitarios, desinfectantes y anti-incrustantes), utilizados comúnmente por la industria acuicultora nacional.

2.- Estimar la cantidad, volumen y procedencia de los fármacos, desinfectantes y anti-incrustantes utilizados por la industria acuicultora nacional.

3.- Establecer tendencias en el uso y relaciones en el tipo y cantidad de los productos utilizados por especie cultivada, localización, producción y otros indicadores productivos, evaluando su impacto desde una perspectiva económica, ambiental y sanitaria.

4.- Proponer medidas para reglamentar el uso de estos productos en la industria acuicultora nacional, formulando procedimientos que permitan tener un registro actualizado de su uso.

## METODOLOGIA

Con la finalidad de contar con información estadística que defina claramente los sujetos u objetos de estudio, que permita diagnosticar y evaluar la cantidad de productos químicos (fármacos, desinfectantes y anti-incrustantes) utilizados por la industria acuicultora nacional, y para dar cumplimiento a los objetivos específicos delineados para la ejecución del proyecto, se conformó un equipo multidisciplinario de profesionales, el que se adhirió a la ley Orgánica N° 17.374 del Instituto Nacional de Estadísticas, que, en el artículo 29 señala: “El Instituto Nacional de Estadísticas, Los Organismos Fiscales, Semifiscales y Empresas del Estado, y cada uno de sus respectivos funcionarios, no podrán divulgar los hechos que se refieren a las personas o entidades determinadas, de que se haya tomado conocimiento en el desempeño de sus actividades. El estricto mantenimiento de estas reservas constituye el SECRETO ESTADÍSTICO”.

Para dar respuesta a los objetivos específicos, se elaboraron cuestionarios coherentes aplicados mediante la técnica de encuestas, consistente en una secuencia estructurada de preguntas y respuestas dirigidas exclusivamente al universo del cual se requería la información de los productos genéricos y/o compuestos activos utilizados comúnmente en la acuicultura nacional. Para ello se realizaron las siguientes operaciones: crítica por parte del equipo técnico, codificación, evaluación de las formas de tabulación y número y complejidad de los resultados.

Una vez definidas las encuestas, se realizaron pruebas piloto de efectividad seleccionando a representantes de cada uno de los sectores a ser evaluado, a los cuales se les hizo llegar las encuestas y se les requirió sus opiniones y críticas. Los representantes de cada sector fueron:

- Para Anti-incrustantes: ATARED A.G. (Asociación de Talleres de Redes).
- Para abalones y ostiones: Director Regional Sernapesca III y IV Región.
- Para fármacos usados en la acuicultura: Laboratorio Veterquímica;

- Para la estructura de las encuestas: Departamento de Acuicultura; Subsecretaría de Pesca.
- Para la industria del salmón: Discusiones internas del equipo de trabajo, con experiencia en el tema.

La actividad anterior permitió realizar análisis de efectividad y consistencia de las preguntas y respuesta, evaluar la complejidad de datos numéricos a recabar, estructuración de los esquemas de presentación de la información, posibles tiempos de respuesta y recomendaciones técnicas del sector productivo al cual se hacía referencia. Esta actividad además de sondear que las encuestas estaban bien confeccionadas, ayudó a afinar conceptos, complejidad y grado de precisión de los químicos efectivamente utilizados por la industria. Las encuestas fueron confeccionadas conforme al perfil de las unidades de información.

Las encuestas fueron dirigidas a empresas, personas, e instituciones a las cuales se les dio un plazo máximo de quince días para responderlas, lo que fue señalado claramente en la carta conductora emitida por la Subsecretaría de Pesca (Anexo II). Complementando la información anterior se procedió a concretar entrevistas con las personas que emitieron la información y a otros actores involucrados en la importación, distribución, venta y usos de los diferentes productos químicos utilizados por la industria nacional, de tal forma contar con información que permita tener un diagnóstico confiable y representativo.

Paralelamente a la aplicación de las encuestas, se consultó información bibliográfica, sitios Web y a expertos nacionales e internacionales, con la finalidad de poder tener información actualizada y cumplir a cabalidad con los objetivos delineados en el proyecto.

El catastro y diagnóstico de los químicos utilizados por la acuicultura Chilena fue dirigido a los principales recursos actualmente sometidos a cultivo en forma comercial. Para

peces se incluyó a salmónidos, turbot y catfish. En moluscos fueron incorporados ostiones y abalones. Para el caso de los salmónidos y teniendo en cuenta la complejidad de la información a coleccionar, se diferenciaron los centros de cultivos en las fases agua dulce y mar. La información será procesada por Región, de acuerdo a las actividades acuícolas que se desarrollen en cada una de estas.

**Tabla N° 1:** Distribución de los recursos cultivados en Chile, por región.

<b>Recurso</b>	<b>Distribución (Regiones)</b>
Salmónidos: Agua dulce	RM - V - VII - VIII - IX - X - XI - XII
Salmónidos: Mar	X - XI - XII
Turbot	IV
Catfish	VII
Abalones	II - III - IV - V - X
Ostiones	II - III- IV

El desarrollo metodológico para cada uno de los objetivos específicos planteados obedece a la lógica aportada por los antecedentes y al aporte de cada uno de los integrantes del equipo, además de lo delineado en las bases del proyecto. Para lograr una mayor claridad en el desarrollo de los objetivos, el informe se presenta en dos partes. **Parte I**; relacionada con los fármacos usados por la acuicultura, lo que incluye a peces y moluscos y **Parte II** relacionado con los anti-incrustantes usados por la salmonicultura para el tratamiento de las redes jaulas.

En este documento, el término antimicrobiano es designado para referirse a cualquier producto farmacéutico (incluyendo antibióticos y quimioterápicos), usado para matar o inhibir el crecimiento de microorganismos (bacterias, parásitos, hongos o virus). El término se aplica tanto si el producto farmacéutico es usado en el hombre como si lo es en los animales, en la acuicultura o en la agricultura.

## **PARTE I FARMACOS**

**S. Bravo; H. Dölz; M.T. Silva; C. Lagos; A. Millanao**

## **OBJETIVO N°1a**

Determinar los productos genéricos y/o compuestos activos de los productos químicos o bioquímicos (antimicrobianos, antiparasitarios y desinfectantes), utilizados comúnmente por la industria acuicultora nacional.

### **1.1.a ANTECEDENTES**

Las enfermedades son la principal causa de las pérdidas económicas en la acuicultura y Chile no ha estado ajeno a esta situación. Las pérdidas económicas atribuidas a las enfermedades hasta ahora están sustentadas en las mortalidades provocadas directamente por las enfermedades, sin contemplar las pérdidas en peso, pérdidas en calidad y los costos incurridos por efecto de los tratamientos empleados para su control, además de los costos incurridos para su prevención (vacunas, desinfectantes, etc.).

Las enfermedades están presentes en las distintas etapas de desarrollo de los organismos acuáticos sometidos a cultivos. Sin embargo, son los peces y crustáceos los que han sido severamente abatidos por los patógenos, con severo impacto económico para la acuicultura mundial. La salmonicultura ha sido una de las actividades de cultivo más exitosas para Noruega y Chile, principales productores mundiales y las enfermedades han estado presentes en cada una de las etapas de desarrollo de estos peces.

**Tabla N° 2:** Listado de las principales enfermedades presentes en cada etapa de desarrollo de los salmónidos en Chile.

Etapa de Desarrollo	Patologías
<b>Fase Agua dulce</b>	
Reproductores	Saprolegnia, BKD, SRS; IPN
Incubación – 1ª alimentación	Saprolegnia, flavobacterias, parásitos
Alevinaje – smoltificación	Saprolegnia, RTFS, flavobacterias, yersiniosis, BKD, IPN, parásitos
<b>Fase Mar</b>	
Engorda	SRS, BKD, IPN, furunculosis atípica, streptococosis; vibriosis, caligus.

**Fase de agua dulce:** Los medicamentos utilizados en esta etapa están relacionados principalmente con el control de hongos, parásitos y myxobacterias, 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, flavobacterias e *Icthyophthirius* (Ich). Entre los parásitos internos, *Hexámita salmonis* 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.

En agua dulce también se han registrado enfermedades bacterianas como BKD y yersiniosis (Bravo, 2000), la primera sin causar un impacto severo en agua dulce y para el caso de yersiniosis, la aplicación de vacunas a los alevines previo a su contacto con el patógeno, ha permitido evitar el uso de antibacterianos al no registrarse brotes de la enfermedad en los ejemplares vacunados.

Para el caso de la enfermedad viral IPN, para la cual no existe control a través de fármacos. La prevención se realiza a través de vacunas inyectables disponibles en el mercado nacional, las que son aplicadas previo al traslado de los smolts al mar.

**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. Entre los patógenos de mayor impacto para la industria nacional se destacan:

- **Piscirickettsia salmonis (SRS):** Patógeno intracelular de alta peligrosidad para la acuicultura, registrado prácticamente desde los inicios del cultivo de salmónes en Chile (Bravo y Campos, 1989). 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.
- **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. Este patógeno fue registrado por primera vez en salmón coho cultivado en la Piscicultura de Polcura (Wood, 1970). Las mayores pérdidas económicas por esta enfermedad ocurren en la Región XI, y en la Región X no son significativas respecto al severo impacto de SRS.
- **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 realiza producción de 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* (Colquhoun et al, 2004), de aparición reciente (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, destacándose el benzoato de emamectina como el fármaco más utilizado para su control ya que a la fecha es el único autorizado en Chile. Los primeros registros de este parásito en salmones de cultivo datan de 1981 (Reyes y Bravo, 1983).

No existe información oficial acerca de los fármacos usados en Chile por la industria del salmón. La información que se maneja está relacionada principalmente con la variedad de fármacos ofertados por los laboratorios farmacéuticos (Tabla N°11) y por la información manejada por los laboratorios de diagnóstico de enfermedades de peces (Tabla 32).

## **MOLUSCOS**

Los moluscos al igual que los peces, no están ajenos al impacto de las enfermedades en condiciones de cultivo, estos son susceptibles a un amplio rango de patógenos, muchos de los cuales producen severas mortalidades. Entre los patógenos que afectan a los moluscos son los virus y parásitos los de mayor relevancia dado el severo impacto económico que ocasionan y para los cuales no existe control a través de quimioterápicos.

Pocas de las enfermedades que afectan a los moluscos son susceptibles a los antimicrobianos y si así fuera, la posibilidad de aplicar un fármaco en cultivos extensivos es impensable. Los antimicrobianos son solamente aplicables a enfermedades bacterianas y a enfermedades provocadas por protozoos/protistas en sistemas de cultivo controlados (hatcheries) donde el volumen de agua a tratar es limitado (Alderman, 1992). A diferencia de lo que ocurre con los salmónidos, no existe información estandarizada acerca de los productos y concentraciones recomendadas para la prevención y control de determinadas enfermedades en moluscos (Alderman; Berthe; Elston; 2004, comunicación personal).

Las larvas de moluscos producidas en hatcheries en general se ven afectadas por mortalidades masivas, atribuidas principalmente a agentes bacterianos (Elston, 1984). Se señala que las causas más frecuentes de mortalidad en los hatcheries de moluscos es indirecta, donde el medio o las condiciones de cultivo adversas generan el estrés necesario para que las larvas sometidas a cultivo sean sensibles a bacterias, que estando habitualmente presentes en el agua se tornen bajo estas nuevas condiciones en patógenas (Le Pennec y Prieur, 1977; Elston, 1984; Elston, 1990).

Los sistemas de cultivo para larvas de moluscos son adecuados para la proliferación de bacterias debido a la alta utilización de cultivos algales como alimento, a la deposición orgánica de los ejemplares sometidos a cultivo y a las condiciones térmicas establecidas para el desove, mantenimiento y desarrollo de estos organismos (Elston, 1984, Elston, 1990). Las variaciones en la calidad del agua, el alimento y la contaminación orgánica de los hatcheries son los principales factores que pueden inducir a la proliferación de bacterias, las que por lo general desencadenan altas mortalidades a menos que sustancias antibacterianas sean empleadas para su control.

De acuerdo a la información disponible, no existen fármacos aprobados para ser usados en hatcheries de moluscos en los Estados Unidos ni Canadá (Elston, 2004; comunicación personal). Tampoco se han aprobado fármacos para uso en moluscos en

la Unión Europea (Alderman, Berthe, 2004; comunicación personal). Sin embargo, la importancia de los antibióticos para el control del crecimiento bacteriano en cultivo de larvas de moluscos marinos ha sido reconocida desde los años 1950, cuando los primeros estudios documentaron correlación negativa entre densidad bacteriana y sobrevivencia y crecimiento larval (Fitt, et al, 1992). En la Tabla N° 3 se muestra información de fármacos reportados para el control de bacterias en los hatcheries de moluscos.

**Tabla N° 3:** Antibióticos utilizados en los cultivos larvarios y postlarvarios de pectínidos en Iberoamérica (Maeda-Martinez, 2001).

<b>Especie</b>	<b>Antibiótico</b>	<b>Concentración (mg/L)</b>	<b>Referencias</b>
Agropecten purpuratus	Cloranfenicol**	25,0	Disalvo et al. (1984)
	Cloranfenicol	2,0-8,0	Uriarte et al. (2001)
Nodipecten nodosus	Cloranfenicol	3,0	Bem (1999)
	Florfenicol	3,0	
Pecten maximus	Estreptomocina	5,0	Comely (1972)
	Cloranfenicol*	2,0	Román y Pérez (1976)
	Cloranfenicol	0,25	

\* usado en las primeras 48 horas; \*\* usado en caso de infección

Para Chile se señala que el control de las patologías larvales en cultivos de moluscos se realiza mediante la aplicación preferente de los antibióticos cloranfenicol y sulfadoxina-trimethopim y en menor medida oxitetraciclina, flumequina y enrofloxacin (Miranda et al. 2004).

## **Fármacos**

Como una forma de minimizar el impacto de las enfermedades, la industria acuícola hace uso de antibióticos, antiparasitarios y desinfectantes (Tabla N° 4) para controlar y prevenir la diseminación de los patógenos entre los diferentes stock de peces sometidos a crianza.

**Tabla N° 4:** Principales drogas antimicrobianas reportadas para la acuicultura mundial en 1992 (Alderman y Michel).

<b>Grupo de Antibióticos</b>	<b>Antibiótico</b>	<b>Dosis</b>
Betalactámicos	Ampicilina	50-80 mg/kg/10 días
	Amoxicilina	50-80 mg/kg/10 días
Aminoglicósidos	Neomicina	50-80 mg/kg/10 días
	Kanamicina	20 mg/ l
Tetraciclinas	Tetraciclina	50-80 mg/kg/10 días
	Oxitetraciclina	50-80 mg/kg/10 días
	Doxiciclina	20 mg/ l
Macrólidos	Eritromicina	50mg/kg/10 días
No-clasificados	Cloranfenicol	50-80 mg/kg/10 días
<b>Quimioterápicos</b>		
Sulfonamidas	Sulfamerazina	200 mg/kg/ 10 días
	Sulfadimetoxina	200 mg/kg/ 10 días
	Sulfaguanidina	200 mg/kg/ 10 días
Sulfonamidas potenciadas	Trimetropin+ sulfadiazina	50mg/kg/10 días
Nitrofuranos	Furazolidona	50-80 mg/kg/10 días
	Furaltadona	50-80 mg/kg/10 días
	Nifurpirinol	10-50mg/kg/10 días
Quinolonas	Acido oxolínico	12mg/kg/10 días
Fluoroquinolonas	Flumequina	12mg/kg/10 días

El proceso de aprobación de drogas para uso en acuicultura varía entre cada país y continente (Tabla N°5; Tabla N° 6). En el trabajo presentado por Schnick et al. (1997), se da a conocer un listado de drogas aprobadas para la acuicultura en Japón, Australia, Europa, Canadá y USA.

**Tabla N° 5:** Listado de antimicrobianos aprobado para uso en la acuicultura (Schnick et al, 1997).

<b>Antimicrobianos</b>	<b>Japón</b>	<b>Australia</b>	<b>Europa</b>	<b>Canadá</b>	<b>USA</b>
Amoxicilina	X		X		
Ampicilina	X				
Bicozamicina benzoato	X				
Cianfenicol	X				
Doxiciclina	X				
Eritromicina	X				
Florfenicol	X		X	X	
Flumequina	X		X		
Yosamicin	X				
Kitasamicina	X				
Lincomicina	X				
Miroxacina	X				
Acido Nalidixico	X				
Acido Nifurstilénico	X				
Novobiocina	X				
Oleandomicina	X				
Acido oxolínico	X		X		
Oxitetraciclina	X		X	X	X
Penicilina- dihydrostreptomycin			X		
Fosfomicina	X				
Acido piromidico	X				
Espiramicina	X				
Sulfadiazina- trimetoprin			X	X	
Sulfadimetoxina	X				
Sulfadimetoxina-ormetoprin				X	X
Sulfamerazina			X		X
Sulfamonometoxina	X				
Sulfamonometoxina-ormetoprim	X				
Sulfisozole	X				
Tiamfenicol	X				

**Tabla N° 6:** Listado de microbicidas aprobado para uso en la acuicultura (Schnick et al, 1997).

Microbicidas	Japón	Australia	Europa	Canadá	USA
Albendazole			X		
Azamethiphos			X	X	
Cypermethrin			X		
Deltamethrin			X		
Diflubenzuron			X		
Diclorvos			X		
Fenbendazole			X		
Formalina				X	X
Peroxido de hidrógeno	X		X	X	
Povidona yodada	X				
Praziquantel			X		
Pyretrum			X		
Pyretrum-pyperonil butoxido				X	
Teblubenzuron			X		
Triclorfon	X				

(\*) Incluye antiparasitarios y funguicidas

En Chile, para que un fármaco de uso en medicina veterinaria pueda ser importado, elaborado o comercializado en el país debe tener un registro en el Servicio Agrícola y Ganadero (SAG), según lo estipulado en el DS N° 139 de 1995 (Reglamento de productos farmacéuticos de uso exclusivamente veterinario).

Para ingresar un fármaco al país, el importador debe presentar una solicitud de registro del producto a importar. Una vez obtenido el registro, el fármaco puede ser ingresado (Tabla N° 7). El SAG solicitará, en tal caso, a la autoridad sanitaria correspondiente, la certificación de cada serie o partida del producto importado. Luego, el SAG debe autorizar el trámite de disposición y uso de productos farmacéuticos importados. En estas autorizaciones se registra en documentos foliados, fecha, nombre del principio

activo o producto terminado, número de registro, cantidad importada y uso. Por otra parte, para efectos de la internación al país, el fármaco ingresa bajo un código arancelario (Tabla N° 29), quedando registrada la cantidad importada en el Servicio Nacional de Aduanas.

**Tabla N° 7:** Fármacos para uso en peces autorizados en Chile.

<b>Antimicrobianos</b>	<b>Porcentaje de droga activa</b>
Acido oxolínico	8,5%; 10%; 20%; 50%; 80%
Flumequina	10%;20%; 50%; 80%
Oxitetraciclina	20%; 40%; 50%; 80%
Eritromicina	20%; 50%; 80%
Florfenicol	50%
Amoxicilina	50%
Sulfadoxina-Trimetropim	2%; 10%
Emamectina	0,2%
Cloramina –T	80%; 98%
Bronopol	25%; 50%

**Fuente:** SAG (20/06/2005)

## **Desinfectantes**

Como una forma de prevenir la transmisión de patógenos en las instalaciones de cultivo, la industria acuícola hace uso de desinfectantes en los diferentes procesos productivos con la finalidad de eliminar la posibilidad de vectores y reservorios de los patógenos que causan enfermedad. Los elementos sometidos a desinfección son dependientes del sistema de cultivo en las diferentes etapas de crianza (piscicultura / balsas jaulas).

Para los desinfectantes (Tabla N° 8), a diferencia de los antimicrobianos no hay exigencias establecidas por el SAG por cuanto no caben dentro de sus competencias y ellos deben seguir los procedimientos establecidos por las autoridades sanitarias nacionales correspondientes.

**Tabla N° 8:** Principales desinfectantes usados en la acuicultura.

<b>Grupo de desinfectantes</b>	<b>Producto</b>
Persulfato de potasio + ácidos orgánicos	Virkon ®
Yodóforos	Yodo + detergentes
Cloro	Cloramina-T Hipoclorito (HClO <sub>2</sub> ) Dióxido de cloro (ClO <sub>2</sub> )
Amonios cuaternarios	Cloruro de Benzalconio Superquats ®
Aldehídos	Glutaraldehidos Formalina 40%
Álcalis	Óxido de calcio; CaO o cal viva Hidróxido de calcio; Ca (OH) <sub>2</sub> o cal apagada Carbonato de sodio; Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> o ceniza de soda
Fenoles	Creolina Fenoles sintéticos, halofenoles
Alcohol	Etanol al 95% y al 70%

**Fuente:** Información colectada desde las fichas técnicas de los laboratorios farmacéuticos.

En los centros de cultivos, los desinfectantes son utilizados para la desinfección de las instalaciones, estanques, bateas, utensilios de trabajo (chinguillos, baldes, etc.) y equipos (seleccionadores, bombas, etc.). Los desinfectantes son también ampliamente usados en pediluvios, maniluvios y rodaluvios. En el transporte de peces, los desinfectantes son usados para la desinfección de estanques, utensilios de trabajo, equipos (bombas, mangueras, etc.).

### **Anestésicos**

Los anestésicos son ampliamente empleados como sedantes en los cultivos de peces, destacándose la Benzocaina, Tricaína (MS-222®) y el Iso-eugenol (Aquí-S®) como los más utilizados (Tabla N° 9). La importación de anestésicos en Chile también está sujeta

a los procedimientos estipulados por el SAG (Tabla N° 10).

**Tabla N° 9:** Anestésicos aprobado para uso en la acuicultura (Schnick et al, 1997).

<b>Anestésicos</b>	<b>Japón</b>	<b>Australia</b>	<b>Europa</b>	<b>Canadá</b>	<b>USA</b>
Iso-eugenol (Aquí-S®)	X	X			
Metomidate				X	
Tricaina (MS-222®)				X	X

**Tabla N° 10:** Anestésicos autorizados para uso en peces en Chile.

<b>Anestésicos</b>	<b>Producto Activo</b>
Benzocaina	20%
Iso-eugenol (Aquí-S®)	50%
Tricaina (MS-222®)	80%

Fuente: SAG (20/06/2005)

### 1.2.a DESARROLLO METODOLOGICO

Para el cumplimiento del objetivo específico N°1, se realizó un censo de todos los laboratorios y empresas involucrados en la venta, distribución y comercialización de los químicos utilizados en los últimos cinco años en Chile. Para ello se consultó los siguientes registros administrativos:

- La Guía Telefónica
- El Directorio de Acuicultura y Pesca de Chile. Año 2003
- El Compendio Salmonicultura en el Sur de Chile. Año 2003.

Posteriormente, para verificar la información obtenida de los registros administrativos se contactó telefónicamente a cada uno de los laboratorios y empresas identificadas. Lo anterior permitió obtener una base de datos actualizada de todos los actores involucrados en la venta, distribución y comercialización de los químicos utilizados en los últimos cinco años en Chile.

Una vez definidas las empresas objeto de estudio, se determinó los métodos y procedimientos aplicables para la recolección de la información, los cuales fueron:

- Métodos: Correo electrónico, entrevistas personales, correo postal y encuestas telefónicas.
- Procedimientos: Censo de todas las empresas involucradas en la venta, distribución y comercialización de los químicos.

Con base en lo anterior se elaboró la Encuesta N°1 que fue diseñada para recabar toda la información estadística de todos los laboratorios farmacéuticos y distribuidores de fármacos en Chile. Los cuestionarios fueron planteados sobre la base de preguntas cerradas cuya finalidad fue capturar la siguiente información:

- Principio activo
- (droga).
- Concentración.
- Vía de administración
- Nombre comercial
- N° registro SAG
- Origen de la droga
- Volumen comercializado anualmente desde los años 1999 - 2003.

Los laboratorios farmacéuticos existentes en Chile fueron ordenados de acuerdo a los tipos de productos farmacéuticos comercializados (Tabla N° 11). Los laboratorios farmacéuticos son los que abastecen con productos farmacológicos, desinfectantes y anestésicos a las empresas cultivadoras y también a las plantas de alimento, por lo que la inclusión de éstos se consideró relevante para poder cruzar la información con los resultados que se obtengan de las encuestas aplicadas a las plantas de alimento y a las diferentes empresas cultivadoras.

En los laboratorios farmacéuticos se incluyó a los laboratorios distribuidores y comercializadores de antibacterianos, antiparasitarios, funguicidas, anestésicos y

desinfectantes. Además se incorporaron los laboratorios productores y/o distribuidores de vacunas. Las encuestas fueron remitidas de acuerdo a los productos ofrecidos.

De acuerdo al listado presentado por el SAG a Octubre del 2003, los laboratorios farmacéuticos que tienen productos autorizados para su uso en peces son:

- Agrovét
- Animal Service Latina S.A
- Aquafarma (Veterquímica Ltda.)
- Aventis Pasteur S.A.\*
- Bayer S.A.
- Biotec Chile S.A
- Centrovét S.A.
- Drag Pharma Chile Invetec S.A.
- Farquímica
- Intervet Chile Ltda..
- Kemifarm S.A.
- Laboratorio Chile S.A.
- Laboratorio Recalcine S.A.
- Schering-Plough Animal Health
- Quimagro S.A.
- Novartis Chile S.A. (Aquahealth Chile S.A.)

(\*)Aventis Pasteur no comercializa productos para la acuicultura por más de 5 años

Es importante destacar que los fármacos autorizados por el SAG para uso en acuicultura, no corresponden necesariamente a los productos que importan y/o comercializan los laboratorios farmacéuticos registrados en el listado. La razón radica en que los laboratorios solicitan el registro, el cual debe ser renovado cada 5 años, sin que necesariamente realicen la importación durante ese período (comunicación personal SAG).

### 1.3.a RESULTADOS

Con el envío de las encuestas se pudo ordenar los laboratorios farmacéuticos de acuerdo a los productos farmacológicos comercializados (Tabla N° 11).

**Tabla N°11:** Listado de Laboratorios según los productos comercializados.

	<b>Laboratorios farmaceuticos</b>	<b>Farm.</b>	<b>Desinf.</b>	<b>Anest.</b>	<b>Vac.</b>	<b>Prod. orgánicos</b>
1	Agrovet Ltda.	X	X		X	
2	Alpharma Chile y Cia. Ltda.				X	
3	Animal Service Latina S.A. (AVL)	X	X	X	X	
4	Bayer S.A.	X			X	
5	Biotec Chile S.A.		X			
6	Centrovvet Ltda	X	X	X		
7	Chemie S.A.					X
8	Drag Pharma Chile Invetec S.A.			X		
9	Farquímica Ltda.	X	X	X		
10	Intervet Chile Ltda.				X	
11	Ilender Corp.					X
12	Kemifar S.A.	X				
13	Laboratorio Chile S.A.	X				
14	Laboratorios Recalcine S.A.	X			X	
15	Quimagro Ltda.	X	X	X		
16	Novartis	X			X	
17	Schering Plough Cía Ltda.	X				
18	Veterquímica Ltda./Aquafarma	X	X	X	X	
*	Europharma		X	X		
*	Covepa	X	X	X		

\* Distribuidores de productos veterinarios

**Descripción de los antimicrobianos utilizados en la acuicultura nacional:** Se incluye la descripción de los antibacterianos, antiparasitarios y anestésicos comercializados por la industria acuícola nacional, lo que considera lo declarado por los laboratorios farmacéuticos que respondieron la encuesta y que correspondió al 87% del universo encuestado, además de los dos principales distribuidores de productos veterinarios para la industria acuícola, los que actúan como intermediarios entre los laboratorios

farmacéuticos y los usuarios finales, y que tuvieron un 100% de respuesta a la encuesta (Tabla N° 11). En la Tabla N°12 se listan los antimicrobianos declarados por los laboratorios farmacéuticos para la industria acuícola y las marcas con las cuales son comercializados por algunos laboratorios.

**Tabla N°12:** Antimicrobianos comercializados en Chile.

Producto Activo	Nombre Comercial
<b>Antibacterianos</b>	
Acido oxolínico	Bandrol (Veterquímica); Salmox (Lab. Chile); Litoflox (Centrovét)
Amoxicilina	Amox-Feed (Veterquímica)
Enrofloxacina*	Quinovet (La. Chile)
Eritromicina	Eritrofeed (Veterquímica); Macromicin (Lab.Chile); Vetromic (Centrovét)
Florfenicol	Aquafen (Schering Plough); Florfenox (Lab. Chile)
Flumequina	Flumesyva (Farquímica); Sol-Flox (Veterquímica); Flox-Feed (Veterquímica); Quinoxolín (Lab. Chile); Flumepren (Centrovét)
Oxitetraciclina	Terrivet (Veterquímica); Tetravet (Lab. Chile); Oxosalmin (Lab.Chile)
Sulfa+Trimetrop	Ditral (Veterquímica)
<b>Antiparasitarios</b>	
Bronopol	Pyceze (Novartis)
Cloramina –T	Daclor (Veterquímica)
Formalina	
Emamectina	Slice (Schering Plough); Quinafish (Centrovét); Aquamectin (Lab. Chile); Calbiofarm (Recalcine)
Ivermectina*	Crack (Lab. Chile)
Cipermetrina	
Diclorvos	Nuvan
<b>Anestésicos</b>	
Benzocaina	BZ-20 (Veterquímica)
Iso-Eugenol	Aquí-S (Bayer)
Tricaina	MS-222

**Fuente:** Laboratorios farmacéuticos

En la Tabla N° 13 se registran los productos farmacéuticos comercializados por los dos principales distribuidores de productos veterinarios para la industria acuícola (Covepa y

Europharma).

**Tabla N° 13:** Fármacos comercializados por las empresas distribuidoras de productos veterinarios entre los años 1999-2003.

Fármaco	1999	2000	2001	2002	2003
<b>Antibacterianos</b>					
Enrofloxacin		X	X	X	
Flumequina		X	X		
<b>Antiparasitarios</b>					
Diclorvos		X	X		
Formalina		X	X	X	X
<b>Anestésicos</b>					
Eugenol			X	X	X
Tricaíne (MS-222)		X	X	X	X
Benzocaína		X	X	X	X

Para el caso de los antibacterianos, solo la enrofloxacin no está presente en el listado de los fármacos autorizados por el SAG (Tabla N° 7). La enrofloxacin es declarada tanto por los laboratorios farmacéuticos (Tabla N° 12) como por las empresas distribuidoras de fármacos para la acuicultura (Tabla N° 13).

Para el caso de los antiparasitarios, en el listado del SAG solo aparecen como autorizados la emamectina, la cloramina T y el bronopol, sin embargo, la formalina comercial ha sido ampliamente utilizada para el tratamiento de ectoparásitos y como funguicida potente en el mundo entero. Su uso para el tratamiento de las enfermedades de peces está registrado en los Estados Unidos y Canadá (Alderman, 1988; Schnick et al., 1989; Burka et al., 1997). El nuvan declarado tanto por los laboratorios farmacéuticos como por las empresas distribuidoras y la ivermectina reportada por los laboratorios farmacéuticos, tampoco están autorizados para uso en peces. El uso de diclorvos (Nuvan) está prohibido en el país por Resolución ISP N° 6580 del 01 de Septiembre del 2000.

## I ANTIBIOTICOS

### 1. $\beta$ -LACTÁMICOS

**Generalidades:** En todas las moléculas de la familia de las penicilinas, existe un anillo  $\beta$ -lactámico el que está asociado a un anillo tiazolidínico de cinco componentes, lo que da origen al núcleo responsable de su actividad biológica, el ácido 6-aminopenicilánico. A él se asocia una cadena lateral cuya variedad determina algunas de las características antibacterianas y la farmacocinética de las diversas penicilinas. (Pratt, 1981).

**Mecanismo de acción:** Los blancos farmacológicos de los antibióticos betalactámicos son proteínas de membrana que fijan betalactámicos con diferentes afinidades. Entre éstas, hay algunas cuya actividad enzimática es conocida y catalizan reacciones envueltas en la síntesis de la pared celular. Estas enzimas reciben el nombre de PBPs (penicillin-binding-protein) (Georgopapadakou, 1993). La pared celular está formada por peptidoglicano, un heteropolímero entrecruzado de naturaleza glucopeptídica, formado por unidades de azúcares de N-acetilglucosamina (NAG) y el ácido N-acetilmurámico (NAM). El grupo ácido del NAM está esterificado por un pentapéptido. Las unidades de NAG y NAM se encuentran unidas por enlaces glucosídicos formando polímeros lineales, el entrecruzamiento se forma a partir de enlaces peptídicos cruzados entre los pentapéptidos que lleva el NAM. Las penicilinas inhiben la formación de estas uniones cruzadas de las unidades que forman la pared celular (Tipper y Strominger, 1965; Pratt, 1981; Vollmer y Höltje, 2000). Las penicilinas se unen covalentemente a las PBPs, debido a su analogía estructural con el terminal pentapéptido del peptidoglicano (Vollmer y Höltje, 2000). Las PBPs están presentes en la mayoría de las bacterias, pero varían entre especies en número, tamaño, cantidad y afinidad por los antibióticos  $\beta$ -lactámicos. Las PBPs son un grupo de enzimas involucradas en la síntesis del peptidoglicano de la pared celular de la bacteria que incluyen transpeptidasas, transglucosilasas y carboxipeptidasas (DeLoney y Schiller, 1999). En las bacterias

existen PBPs esenciales, cuya actividad es conocida y PBPs aparentemente no esenciales, cuya actividad resta por conocer. Las primeras usualmente tienen alto peso molecular, tienen actividad traspeptidasa y controlan procesos fundamentales tales como crecimiento y división celular, su inhibición puede llevar a la detención del crecimiento y a la lisis celular. Adicionalmente, la inhibición de otras actividades enzimáticas pueden condicionar también cambios morfológicos (Georgopapadakou, 1993).

**Mecanismo de adquisición de la resistencia:** La resistencia a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos se produce por mutación de los genes que codifican para las PBPs y  $\beta$ -lactamasas (Georgopapadakou, 1993; Davies, 1994). La adquisición de genes de resistencia, mediada por plásmidos, que codifican para  $\beta$ -lactamasas, es otro mecanismo de adquisición de la resistencia (Livermore, 1995). Las PBPs alteradas son más comúnmente encontradas en bacterias Gram positivas que en bacterias Gram negativas. En cepas de laboratorio, la resistencia mediada por PBPs ocurre más por mutaciones en múltiples pasos que por mutaciones de un sólo paso. Posiblemente, la similitud conformacional de los  $\beta$ -lactámicos al sustrato natural hace difícil disminuir la afinidad de las enzimas por el antibiótico con una sola mutación. En conclusión, la resistencia clínica puede requerir la introducción de múltiples sustituciones de aminoácidos en las enzimas diana de los  $\beta$ -lactámicos. Sin embargo, una vez presente en una cepa, la resistencia puede extenderse rápidamente junto con la cepa resistente (Georgopapadakou, 1993).

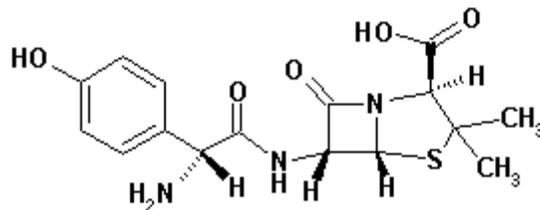
Al contrario de lo que ocurre con las PBPs, para el caso de las  $\beta$ -lactamasas un único cambio en una base puede cambiar la especificidad de sustrato de la enzima. Tales cambios ocurren frecuentemente, especialmente en Enterobacteriaceae (Davies, 1994). Muchos de los genes de estas enzimas están en transposones, facilitando la diseminación entre diferentes plásmidos y microorganismos. Por ejemplo, las  $\beta$ -lactamasas TEM primero fueron encontradas codificadas por plásmidos de

enterobacterias en 1965, pero se diseminaron y fueron encontradas en *P. aeruginosa* en 1969, en *Vibrio cholerae* en 1973 y en especies de *Haemophilus* y *Neisseria* en 1974 (Livermore, 1995).

**Expresión bioquímica de la resistencia:** La expresión bioquímica de la resistencia ocurre a través de dos mecanismos; disminución de la afinidad de las PBPs por el fármaco o inactivación enzimática de las penicilinas por  $\beta$ -lactamasas. La primera ocurre por mutaciones de los genes que codifican para las PBPs, disminuyendo la afinidad de las enzimas por el fármaco. El ejemplo más común de resistencia clínica mediada por PBPs es el MRSA (Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*) (Georgopapadaku, 1993). La inactivación enzimática por  $\beta$ -lactamasas es la causa más común de resistencia bacteriana a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos. Ellas hidrolizan el anillo  $\beta$ -lactámico inactivando al antibiótico y ha sido reportada en bacterias cepas de *S. aureus* y en *Enterococcus faecium*, mientras que en bacterias Gram negativas se ha encontrado en cepas de *E. coli* y *Shigella* (Davies, 1994).

**1.a Amoxicilina:** Antibacteriano sistémico perteneciente al grupo de antibióticos  $\beta$ -lactámicos, cuyos blancos farmacológicos son las enzimas que sintetizan la pared celular de las bacterias (Georgopapadaku, 1993).

### Estructura química



**Relación estructura actividad:** La amoxicilina es un derivado semisintético de la ampicilina, en el cual se ha introducido un grupo hidroxilo parafenólico en la porción fenil de la cadena lateral. Esto ajusta el punto isoeléctrico del antibiótico a un valor más ácido, lo que mejoraría su absorción (Williams y Lemke, 2002).

**Características Farmacocinéticas:** Pocos estudios han descrito las características farmacocinéticas de la amoxicilina en especies marinas de cultivo intensivo (Della Rocca et al, 2004). En brema de mar (*Sparus aurata* L), tras una administración oral de 80 mg/Kg de amoxicilina trihidratada, la biodisponibilidad fue sólo de un 0.33 %, a una temperatura del agua de mar de 22 °C (Della Rocca et al, 2004).

En salmón del Atlántico, tras una administración oral de alimento medicado en una cantidad equivalente a una dosis de 80 mg/Kg de amoxicilina por cinco días, la concentración en suero fue de 1.25 µg/mL, y tras una administración de 1.2 mg de amoxicilina por intubación gástrica, la concentración en suero fue de 1.25 y 2.5 µg/mL, a una temperatura del agua de 18°C (Inglis et al, 1992).

En brema de mar (*Sparus aurata* L), tras una administración de 1.2 mg de amoxicilina por intubación gástrica, el tiempo para alcanzar la concentración máxima fue de 2 horas, a una temperatura del agua de 18°C (Inglis et al, 1992).

**Tasa de eliminación:** En brema de mar (*Sparus aurata* L) la amoxicilina mostró ser rápidamente eliminada desde los tejidos, lo que fue puesto de manifiesto al observar que las concentraciones en músculo declinan bajo el límite de detección, inmediatamente después de finalizado un tratamiento con amoxicilina trihidratada en dosis de 80 mg/Kg de peso, administrada oralmente por diez días (Della Rocca et al, 2004).

## 2. MACROLIDOS

**Generalidades:** Bajo esta denominación se agrupa una serie de antibióticos que se caracterizan por la existencia de un anillo lactona macrocíclico al que se unen diversos azúcares. En 1950, Brockman y Henkel aislaron a partir de un cultivo de *Actinomyces*, el

primer antibiótico macrólido llamado picromicina 5. El antibiótico macrólido más comúnmente usado es la eritromicina, la cual se obtiene a partir de cepas de *Streptomyces erythraeus* (Pratt, 1981).

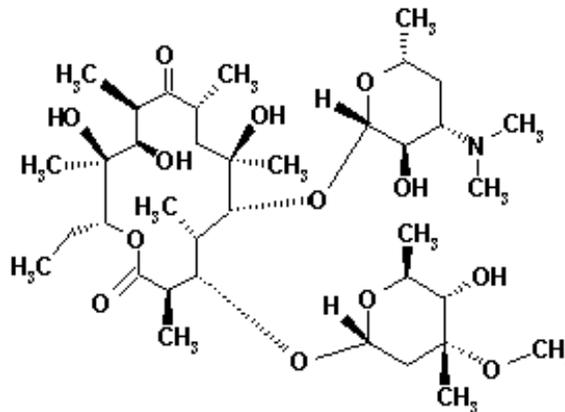
**Mecanismo de acción:** Los macrólidos inhiben la síntesis de proteínas. Su sitio de acción es la subunidad ribosomal mayor (50S) y su mecanismo de acción es inhibir la translocación, un complejo paso de la fase de alargamiento de la síntesis de proteínas. (Leclercq y Courvalin, 2002).

**Mecanismo de adquisición de la resistencia:** La resistencia a eritromicina se produce por modificación ribosomal debido a la adquisición del gen *erm* (erythromycin ribosome methylase), inserto usualmente en transposones en *pneumococco*. Este gen codifica un metilasa ribosomal la cual desmetila el rRNA 23S del *pneumococco* en un solo sitio, adenina en la posición 2058. Este nucleótido es clave en la unión de la eritromicina. Otros genes, llamados *mef* confieren resistencia a macrólidos por codificar una bomba de eflujo, son transferibles entre especies de *pneumococco* encontrándose en grandes transposones (Leclercq y Courvalin, 2002). Otro mecanismo de adquisición de resistencia es la mutación del rRNA 23S, que es parte de la subunidad 50S del ribosoma.

**Expresión bioquímica de la resistencia:** La expresión bioquímica de la resistencia a eritromicina ocurre principalmente por modificación del blanco farmacológico ya sea por metilación o mutación del rRNA 23S. (Vester y Douthwaite, 2001; Leclercq y Courvalin, 2002). Se ha demostrado que un número significativo de cepas de *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes* contienen determinantes que confieren resistencia vía bombas de eflujo, las cuales eliminan activamente a la eritromicina (Tait-Kamradt et al, 1997).

**2.a Eritromicina:** Antibacteriano sistémico perteneciente al grupo de los antibióticos macrólidos, cuyo mecanismo de acción es inhibir la síntesis de proteínas (Leclercq y Courvalin, 2002). Efectiva contra bacterias Gram positivas.

### Estructura Química



**Características Farmacocinéticas:** Pocos estudios han sido realizados respecto de la farmacocinética de la eritromicina en salmónidos. La extensión de la absorción es directamente proporcional a la dosis administrada, aunque es variable según sea eritromicina base o sales de ella o formulaciones estudiadas (Moffit, 1991). En salmón chinook, tras una administración intravenosa de 10 mg/Kg de peso de eritromicina, se observó que el fármaco se distribuye a distintos tejidos, destacándose su permanencia en el riñón y ovas por un largo periodo de tiempo (Moffitt, 1991).

En salmón adulto, tras una administración en la aorta dorsal de una dosis de 75 mg de eritromicina fosfato por Kg de peso, el fármaco fue observado en el plasma hasta diez días después de la administración (Moffitt, 1991).

### 3. TETRACICLINAS.

**Generalidades:** Las tetraciclinas forman una de las familias de antibióticos más antiguas caracterizadas por un esqueleto común formado por una estructura de cuatro anillos

fusionados lineares. La primera de ellas, la clortetraciclina, fue obtenida en 1948 a partir del *Streptomyces aureofaciens* y por ello recibió el nombre de aureomicina.

**Mecanismo de acción:** Las tetraciclinas inhiben la síntesis de las proteínas bacterianas por fijarse a la subunidad menor 30s del ribosoma, específicamente el sitio aminoacilo (A). Su mecanismo de acción es inhibir la fijación del aminoacil-tRNA al sitio A, impidiendo el primer paso de la fase de alargamiento de la síntesis de las proteínas bacterianas (Pratt 1981; Chopra y Roberts, 2001). Las tetraciclinas atraviesan la membrana externa de bacterias entéricas Gram negativas a través de las porinas OmpF y OmpC como un complejo (posiblemente con magnesio) cargado positivamente. El complejo cruza la membrana externa acumulándose en el periplasma donde el complejo tetraciclina-ión metálico probablemente se disocia para liberar la tetraciclina, una molécula débilmente lipófila capaz de difundir a través de la bicapa lipídica hacia el citoplasma. La captación de tetraciclinas a través de la membrana citoplasmática es un proceso dependiente de energía y sensible al componente  $\Delta$  pH a ambos lados de la membrana. La toxicidad selectiva de las tetraciclinas es explicada por una más eficiente acumulación en el citoplasma bacteriano respecto las células eucariontes (Chopra y Roberts, 2001).

**Mecanismo de adquisición de la resistencia:** La resistencia a tetraciclinas ha emergido en muchas bacterias patógenas y comensales debido a la adquisición de genes *tet*. Estos genes se encuentran en plásmidos y son transferidos de una bacteria a otra por conjugación (Rodhes et al, 2000; Chopra y Roberts, 2001). Han sido caracterizados 29 genes *tet* que confieren resistencia a tetraciclinas y tres genes que confieren resistencia a oxitetraciclina (genes *otr*). Sin embargo, no hay ninguna diferencia inherente entre un gen de resistencia a tetraciclina y un gen de resistencia a oxitetraciclina. Dieciocho de los *tet* y uno de los genes *otr* codifican para bombas de eflujo y siete de los genes *tet* y uno de los genes *otr* codifican para proteínas de protección ribosomal (Chopra y Roberts, 2001). Los genes *otr* fueron primeramente descritos en especies de *Streptomyces* productoras de antibióticos, pero recientemente han sido

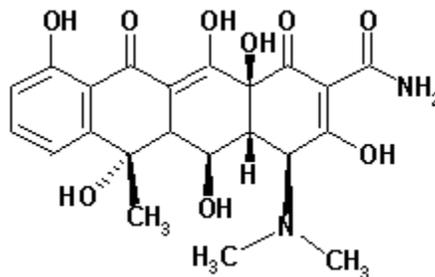
también encontrados en cepas clínicas de *Mycobacterium* spp y pueden tener una más amplia distribución entre especies bacterianas del medioambiente (Chopra y Roberts, 2001). Los genes de resistencia a tetraciclinas frecuentemente son parte de transposones (Shmidt et al, 2001). Los transposones son secuencias específicas de DNA, cuyas copias pueden trasladarse independientemente a otras posiciones dentro del genoma bacteriano o desde el cromosoma a un plásmido o desde un plásmido a otro. Ellos poseen genes que codifican para su propia transposición (Neu, 1992). Los genes *tet* se encuentran en una amplia variedad de cepas bacterianas desde humanos, animales y el medio ambiente. Esta amplia distribución se explica, en parte, debido a su asociación a plásmidos y elementos genéticos móviles como los transposones (Chopra y Roberts, 2001).

**Expresión bioquímica de la resistencia:** La expresión bioquímica de la resistencia ocurre por tres mecanismos: disminución de la concentración intracelular de las tetraciclinas; síntesis de proteínas de protección ribosomal e inactivación enzimática. La disminución intracelular de tetraciclinas ocurre a través de la eliminación activa a través de una bomba de eflujo. Todos los genes de eflujo *tet* codifican para proteínas asociadas a la membrana las cuales exportan tetraciclinas desde la célula y han sido encontrados en bacterias gram positivas y gram negativas. Las proteínas de membrana que eliminan tetraciclinas tienen aminoácidos y estructuras proteicas similares a otras proteínas de eflujo involucradas en resistencia múltiple a fármacos, resistencia a amonios cuaternarios y resistencia a cloranfenicol y quinolonas, en especies bacterianas tales como *Streptomyces*, *Saccharomyces* y *Escherichia Coli* (Chopra y Roberts, 2001). La síntesis de proteínas de protección ribosomal, es el segundo mecanismo descrito de expresión bioquímica de la resistencia a tetraciclinas, en él estas proteínas se unen al ribosoma. Esta unión causa una alteración en la conformación ribosomal, la cual evita que las tetraciclinas se unan al ribosoma, sin alterar o detener la síntesis de proteínas. El gen *tet* (X) codifica un gen rRNA metilasa y es el único ejemplo de resistencia a tetraciclinas debido a alteración enzimática de la molécula (Chopra y Roberts, 2001).

En un estudio de vigilancia farmacológica realizado en un centro de cultivo de salmones, ubicado en Bahía Ilque, Puerto Montt en 1996 – 1997 (Oróstegui, 1999), se encontró altos niveles de resistencia de bacterias alóctonas y autóctonas a antibacterianos:

**3.a Oxitetraciclina:** Antibacteriano sistémico, perteneciente al grupo farmacológico de la tetraciclinas, cuyo mecanismo de acción es inhibir la síntesis de las proteínas bacterianas por fijarse a la subunidad 30s del ribosoma (Pratt 1981; Chopra y Roberts, 2001).

### Estructura química



**Relación estructura actividad:** Presenta una estructura de cuatro anillos fusionados lineares y posee un hidroxilo en el C-12 que lo diferencia de la tetraciclina. Las tetraciclinas son agentes quelantes y su actividad antibacteriana y sus propiedades farmacocinéticas están influenciadas por la quelación de iones metálicos. El sitio de quelación incluye el sistema β-dicetona (posición 11 y 12), y los grupos enol (posición 1 y 3) y carboxamida (posición 2) del anillo A (Chopra y Roberts, 2001).

**Características Farmacocinéticas:** En trucha arcoiris, tras una administración oral de una dosis de 75 mg/Kg de oxitetraciclina, el 5.6 % es absorbido y tras una administración intramuscular de una dosis de 60 mg/Kg, el 85 % es absorbido (USP, 2003a). La oxitetraciclina es soluble en lípidos y se distribuye a la mayoría de los tejidos (USP, 2003a). En trucha arcoiris, la oxitetraciclina se une moderadamente a las proteínas plasmáticas (55 %).

En todas las especies animales, no se conoce que las tetraciclinas sean biotransformadas en un grado significativo antes de su eliminación (USP, 2003a). La vida media de eliminación de la oxitetraciclina en trucha arcoiris, sub especie *Oncorhynchus mykiss* es de 60.3 horas y en la sub especie *Salmo gairdneri* la vida media de eliminación es de 89.5 horas (USP, 2003a). En trucha arcoiris para un peak de concentración sérica de 56,9 µg/mL requiere de 4 horas, tras una administración intramuscular de una dosis de oxitetraciclina de 60 mg/Kg (USP, 2003a).

Los alimentos de salmónidos con un alto contenido de ceniza (calcio, cobre, hierro, o zinc) pueden unirse a la oxitetraciclina y disminuir su absorción. La oxitetraciclina tampoco debiera ser administrada con alimentos que contengan bentonita (USP, 2003a). Las tetraciclinas tienen la capacidad de formar quelatos con cationes di y trivalentes, tanto en peces de agua dulce como en peces de agua de mar (Burka et al, 1997).

**Biodegradación:** En el sedimento marino la oxitetraciclina es muy persistente, disminuyendo su toxicidad por ser inactivada por los iones  $Ca^{2+}$  y  $Mg^{2+}$  y su vida media de degradación aún no ha sido determinada (Burka et al, 1997; Sørensen et al, 2002).

#### 4. FENICOLES

**Generalidades:** El cloranfenicol fue aislado en 1947 a partir de un actinomiceto de la tierra, el *Streptomyces venezuelae*, sin embargo en la actualidad se obtiene por síntesis química. Tiene una estructura derivada del ácido dicloroacético (Pratt, 1981). El florfenicol es un derivado del cloranfenicol que se utiliza en peces.

**Mecanismo de acción:** El florfenicol inhibe la síntesis proteica en un sistema libre de células sólo cuando están presentes ribosomas 70S. Esta es la base de la toxicidad selectiva del florfenicol. Su sitio de acción es la subunidad ribosomal mayor (50S) y su mecanismo de acción es la inhibición de la actividad catalítica de peptidil transferasa, con ello no se forma el enlace peptídico y en consecuencia se interrumpe la síntesis de

proteínas en el segundo paso de su fase de alargamiento. La consecuencia para la bacteria sensible es la inhibición de su multiplicación, por lo que el efecto es bacteriostático (Macorni et al, 1990). Cabe señalar que el florfenicol no lleva el riesgo de inducir anemia aplásica en humanos, fenómeno idiosincrásico que es asociado con el cloranfenicol (USP, 2003b).

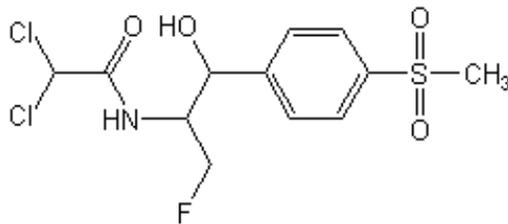
**Mecanismo de adquisición de la resistencia:** La resistencia al cloranfenicol se produce por la adquisición de los genes *cat*, que es la manera más común por la cual las bacterias llegan a ser resistentes al cloranfenicol. Los genes *cat* de bacterias gram positivas y gram negativas muestran poca homología y una variedad de enzimas han sido descritas. El gen *cat* se encuentra comúnmente en plásmidos (Schwarz et al, 2000; Fluit et al, 2001), sin embargo, existe poca información acerca de la distribución de estos genes (Fluit et al, 2001). En *Staphylococcus* la resistencia a cloranfenicol ha sido asociada con genes *cat* codificados en plásmidos, cuyas enzimas producen inactivación del cloranfenicol por acetilación y diacetilación, sin embargo son incapaces de inactivar al florfenicol, un derivado fluorado del cloranfenicol (Schwarz et al, 2000; White et al, 2000). Por otra parte se han identificado genes *flo*, cuyos productos confieren resistencia a cloranfenicol como a florfenicol, mediante bombas de eflujo en bacterias gram negativas, tales como *Salmonella enterica serovar*, Typhimurium y *Pasteurella piscicida*. En *Staphylococcus* y organismos relacionados, genes de resistencia a florfenicol aún no han sido descritos. Los genes *flo* fueron descritos primero en la especie *P. piscicida*, un patógeno de peces, aislado en Japón, donde el florfenicol es usado habitualmente en la acuicultura. Estos genes han sido identificados en plásmidos del alto peso molecular entre cepas aisladas de *E. coli* resistentes al florfenicol y se sugiere, además, que estos genes se encuentran en el ADN cromosómico bacteriano y en transposones (White et al, 2000).

**Expresión bioquímica de la resistencia:** La expresión bioquímica de la resistencia ocurre por inactivación enzimática. Se trata de acetiltransferasas capaces de acetilar al cloranfenicol, utilizando como fuente la acetilcoenzima A y transformándolo en derivados

inactivos. Este mecanismo de resistencia extracromosómico está mediado por plásmidos constitutivos en el caso de algunos bacilos gram negativos, e inducibles en cocos gram positivos. Existe también resistencia cromosómica consistente en impermeabilidad de la bacteria para el antibiótico (Davies, 1994).

**4.a Florfenicol:** Antibacteriano sistémico de amplio espectro, con un rango de actividad similar al del cloranfenicol, que incluye muchos microorganismos Gram positivos y Gram negativos. Sin embargo, el florfenicol no lleva el riesgo de inducir anemia aplásica en humanos, que es asociado con el cloranfenicol.

### Estructura Química



**Relación estructura actividad:** El florfenicol tiene un átomo de flúor en vez del grupo hidroxilo en el carbono 3 del cloranfenicol. Esto permitiría al florfenicol, ser menos susceptible a la desactivación enzimática por bacterias con plásmidos de resistencia transmisibles que involucran acetilación del grupo hidroxilo en el carbono 3 del cloranfenicol y previene su interacción con los ribosomas bacterianos (USP, 2003b).

### Características Farmacocinéticas (USP, 2003b)

**Biodisponibilidad:** En salmón del Atlántico, tras una administración oral de una dosis de 10 mg/kg, se absorbe el 96.5 % a una temperatura del agua de  $10.8 \pm 1.5$  °C (USP, 2003b). Con una dosis de 10 mg/Kg se distribuye a todos los órganos y tejidos, cuando la temperatura del agua es de  $10.8 \pm 1.5$  °C. La concentración en músculo y sangre del florfenicol es similar a la concentración alcanzada en suero, mientras que en el tejido graso y en el sistema nervioso central se alcanzan concentraciones más bajas. Sólo el

25 % de la concentración sérica y metabolitos del florfenicol son encontrados en el cerebro (USP, 2003b).

**Biotransformación:** En salmón atlántico, el florfenicol es rápidamente metabolizado cuando la temperatura del agua es de  $10.8 \pm 1.5$  °C y el principal metabolito es la florfenicolamina (USP, 2003b).

En salmón del Atlántico, la vida media del florfenicol es de 12.2 horas, cuando la temperatura del agua es de  $10.8 \pm 1.5$  °C (USP, 2003b). Tras una administración oral de una dosis de 10 mg/Kg, el peak de concentración sérica es de 4 µg/ mL, cuando la temperatura del agua es de  $10.8 \pm 1.5$  °C y el tiempo para alcanzar el peak de concentración sérica es de 10.3 horas. Tras una administración intravenosa en salmón del Atlántico, la tasa de eliminación es de 1.4 mL/min/Kg, cuando la temperatura del agua es de  $10.8 \pm 1.5$  °C (USP, 2003b).

**Biodegradación:** En la capa más profunda del sedimento marino se encontró que el florfenicol tiene una vida media de 4.5 días aproximadamente (Burka et al, 1997).

## II QUIMICOTERAPICOS

### 1. QUINOLONAS y FLUOROQUINOLONAS.

**Generalidades:** Las quinolonas y fluoroquinolonas constituyen una gran familia de antibacterianos de origen sintético, ampliamente usado en medicina humana y veterinaria. Se clasifican en dos grupos: las quinolonas de primera generación, de espectro reducido, y las quinolonas de segunda generación que son las quinolonas fluoradas o fluoroquinolonas de amplio espectro (Florez et al, 1997).

**Mecanismo de acción:** El primer sitio de acción descrito para las quinolonas y fluoroquinolonas fue la enzima bacteriana DNA girasa o topoisomerasa II bacteriana. La

DNA girasa es una enzima esencial, responsable en parte, de la mantención de la topología del DNA dentro de la célula bacteriana. Esta enzima está constituida por dos proteínas, GyrA y GyrB, las cuales forman un complejo tetramérico  $A_2B_2$  en la enzima activa. La DNA girasa es una enzima que participa en la segregación de pares de cromosomas recién replicados, en la condensación de cromosomas y mantiene, en las células bacterianas, a todos los DNA circulares en forma superenrollada. Las quinolonas inhiben algunas de las actividades catalíticas de la DNA girasa en las bacterias (Hoope, 1999). Durante la replicación, esta enzima es capaz de aumentar o disminuir el grado de superenrollamiento del DNA, produciendo cortes en ambas hebras de esta macromolécula, permitiendo así el avance de la horquilla de replicación, para reparar después los cortes con gran rapidez (Barnard y Maxwell, 2001). En rigor, lo que la DNA girasa hace es introducir cambios en la topología del DNA circular cerrado, separando la hélice en ambas hebras y produciendo en el DNA una escisión o corte transitorio, constituido por cuatro pares de bases, pasando otro segmento de DNA a través de esta ruptura transitoria y resellando los terminales que habían sido separados. En este contexto, las quinolonas y fluoroquinolonas ejercen su toxicidad sobre la célula bacteriana, estabilizando el DNA de doble hebra que ha sido roto por la DNA girasa, de manera que el posterior ligamiento no puede ocurrir. El complejo ternario, DNA-DNA girasa-quinolona, bloquea la transcripción y más importantemente, en términos de sobrevivencia celular, la replicación del DNA (Barnard y Maxwell, 2001). Posteriormente, fue demostrado que la topoisomerasa IV de *Escherichia coli* también era inhibida por fluoroquinolonas, aunque a concentraciones más altas que las requeridas para inhibir la DNA girasa. La DNA girasa de *E.coli* es más sensible a las mayorías de las quinolonas que la topoisomerasa IV. En cambio, la topoisomerasa IV de *Staphylococcus aureus* es más sensible que la DNA girasa al agente quimioterápico. Por lo tanto, la enzima más sensible determina el blanco farmacológico principal de las quinolonas en un microorganismo dado (Hoope, 1999).

**Mecanismo de adquisición de la resistencia:** La resistencia a quinolonas y fluoroquinolonas se produce por mutación de los genes que codifican para la DNA

girasa. La mayoría de las cepas clínicas de *E. coli* resistente a quinolonas contienen sustituciones entre la posición 67 y 106 (ambas inclusive) de la subunidad A de la girasa. Esta zona, llamada región determinante de la resistencia a quinolonas (QRDR), se encuentra ubicada dentro del dominio N-terminal de la subunidad A y cercana a la tirosina 122, el cual es uno de sitios catalíticos de la DNA girasa, donde ocurre la escisión del DNA. Específicamente Ser<sup>83</sup> y Asp<sup>87</sup> parecen ser aminoácidos importantes involucrados en el complejo DNA-quinolona-DNA girasa, ya que mutaciones en estos aminoácidos se acompañan de incrementos de resistencia (Barnard y Maxwell, 2001).

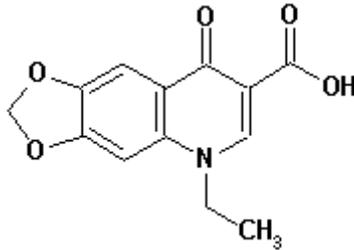
Cepas de *Yersinia ruckeri*, obtenidas de un centro de cultivo de peces, mostraron susceptibilidad reducida a quinolonas, especialmente a ácido oxolínico y ácido nalidíxico. El análisis del QRDR del gen *gyrA* de estas cepas, reveló una sola sustitución aminoacídica, de Ser<sup>83</sup> a una Arg<sup>83</sup>. Estos datos indican que para *Y. ruckeri*, la sustitución de Ser por Arg en la posición 83 del gen *gyrA*, está asociada con reducida susceptibilidad a quinolonas (Gibello et al, 2004).

**Expresión bioquímica de la resistencia:** La expresión bioquímica de la resistencia ocurre a través de dos mecanismos; disminución de la afinidad de las enzimas por el fármaco y/o disminución de la acumulación intracelular de las fluoroquinolonas. Esta disminución puede ocurrir por cambios en proteínas específicas importantes en la permeabilidad de la membrana de la bacteria, lo que puede condicionar variaciones en el flujo determinado por la absorción y la eliminación de las fluoroquinolonas. Se sugiere, por otra parte, que la eliminación activa, a través de una bomba de eflujo, es uno de los mecanismos importantes envueltos en la resistencia clínica en especies bacterianas tales como *S.aureus* y *S. pneumoniae* (Pidcock, 1999).

**1.a Ácido oxolínico:** Antibacteriano sistémico, cuyo blanco farmacológico principal es la enzima bacteriana DNA girasa. La DNA girasa es una enzima esencial, responsable en parte, de la mantención de la topología del DNA dentro de la célula bacteriana. Las quinolonas inhiben la actividad de la DNA girasa en las bacterias (Hoope, 1999). El ácido

oxolínico tiene actividad antibacteriana de amplio espectro, especialmente contra bacterias Gram negativas.

### Estructura Química



**Relación estructura actividad:** el ácido oxolínico es un derivado tricíclico sin un átomo de fluor en su estructura y fue la segunda quinolona en ser empleada en medicina humana y veterinaria (Bryskier y Chantot, 1995).

### Características Farmacocinéticas:

**Biodisponibilidad:** En salmón del Atlántico, tras una administración oral de una dosis 25 mg/Kg de ácido oxolínico, se absorbe el 30.1 % a una temperatura del agua de mar de  $10.2 \pm 0.2$  °C (Martinsen y Horsberg, 1995). La micronización del fármaco mejora la biodisponibilidad en peces (EMEA, 2000).

**Distribución:** En trucha arcoiris mantenidas en agua dulce y a una temperatura del agua de 15 °C, se alcanzan niveles más altos de ácido oxolínico en suero, músculo, hígado y riñón que en truchas mantenidas en agua de mar bajo las mismas condiciones experimentales (Ishida, 1992). En Salmón del Atlántico, tras una administración intravenosa de una dosis de 25 mg/Kg de ácido oxolínico, el volumen de distribución es de 5.4 L/Kg, a una temperatura del agua de mar de  $10.2 \pm 0.2$  °C. En la especie *Dicentrarchus labrax*, tras una administración intravenosa de una dosis de 10 mg/Kg de ácido oxolínico, el volumen de distribución es de 2.55 L/Kg, a una temperatura del agua de 15.2 °C (Poher et al, 1997).

**Biotransformación:** Los datos de metabolismo en peces son muy limitados. En trucha arco iris, se encontró el 62 % de los residuos en bilis como ácido oxolínico y el 38 % como glucurónido de ácido oxolínico, 6 horas después de una administración oral de 40 mg/Kg. Veinticuatro horas después de la dosis, los residuos en bilis fueron de 29 % de ácido oxolínico y 66 % de glucurónido de ácido oxolínico con una pequeña cantidad de otros 2 glucurónidos (cada uno comprendía del 2 al 3 %) (EMEA, 2000). Otro estudio, encontró resultados similares de biotransformación para trucha arcoiris mantenidas en agua dulce como agua de mar (Ishida, 1992). Por otra parte el ácido oxolínico inhibe la actividad del citocromo P4501A2, lo que resulta en una reducción del metabolismo de los xenobióticos coadministrados (EMEA, 2000).

Tras una administración intravenosa de una dosis de 25 mg/Kg en salmón del Atlántico, la vida media del ácido oxolínico es de 18.2 horas, a una temperatura del agua de mar de  $10.2 \pm 0.2$  °C y la concentración máxima en suero es de 0.61 µg/mL (Martinsen y Horsberg, 1995). Los valores de la concentración máxima se duplican cuando el tamaño de la partícula se reduce de 6.4 µm a 1.0 µm de diámetro (EMEA, 2000). En trucha arcoiris, tras una administración oral de 40 mg/Kg, a una temperatura del agua de 15 °C, la concentración máxima en suero fue de  $3.5 \pm 0.4$  µg/mL y  $1.4 \pm 1.2$  µg/mL en agua dulce y salada, respectivamente (Ishida, 1992).

**Tiempo para alcanzar concentración máxima en suero:** En salmón del Atlántico, tras una administración oral de una dosis de ácido oxolínico de 25 mg/Kg, el tiempo para alcanzar el peak de concentración sérica es de 12 horas, a una temperatura del agua de mar de  $10.2 \pm 0.2$  °C (Martinsen y Horsberg, 1995). En trucha arcoiris, tras una administración oral de una dosis de ácido oxolínico de 40 mg/Kg, a una temperatura del agua de 15 °C, el tiempo para alcanzar el peak de concentración sérica es de 48 y 24 horas para las truchas mantenidas en agua dulce y en agua de mar, respectivamente (Ishida, 1992).

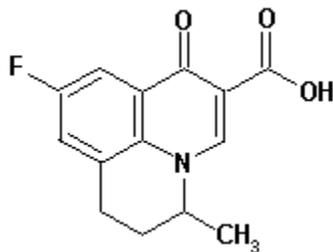
**Tasa de eliminación:** En salmón del Atlántico, tras una administración intravenosa de una dosis de ácido oxolínico de 25 mg/Kg, el clearance total es de 0.28 L/Kg x hora, a una temperatura del agua de mar de  $10.2 \pm 0.2$  °C (Martinsen y Horsberg, 1995).

En la especie *Dicentrarchus labrax*, tras una administración intravenosa de una dosis de 10 mg/Kg de ácido oxolínico, la tasa de eliminación total es de 0.066 L/Kg x hora, a una temperatura del agua de 15.2 °C ; la constante de velocidad de eliminación es de 0.16 hora<sup>-1</sup> y el área bajo la curva es 155 µg x hora/ mL (Poher et al, 1997). En trucha arcoiris, tras una administración de una inyección intravascular de 20 mg/Kg de ácido oxolínico no hay diferencia en la eliminación en agua dulce como en agua de mar entre las 0.5 y 3 horas de la aplicación, sin embargo tras 24 horas el ácido oxolínico es eliminado más rápidamente en agua de mar que en agua dulce (Ishida, 1992).

**Biodegradación:** Se encontró que el ácido oxolínico es estable en el sedimento marino y su vida media de degradación aún no ha sido determinada (Burka et al, 1997).

**1.b Flumequina:** Antibacteriano sistémico. Fluoroquinolona de primera generación cuyo sitio de acción es la enzima bacteriana DNA girasa.

**Estructura Química :**



**Relación estructura actividad:** La flumequina es un derivado tricíclico con un átomo de fluor en su estructura, mejorando la penetración celular y la afinidad por la DNA girasa, lo que resulta en un incremento de 10 veces en su actividad frente a bacterias gram negativas comparado con el ácido nalidíxico, (Bryskier y Chantot, 1995).

### **Características Farmacocinéticas:**

**Biodisponibilidad:** En salmón del Atlántico, tras una administración oral de una dosis 25 mg/Kg de flumequina, se absorbe el 44.7 % a una temperatura del agua de mar de  $10.2 \pm 0.2$  °C y el volumen de distribución es de 3.5 L/Kg (Martinsen y Horsberg, 1995).

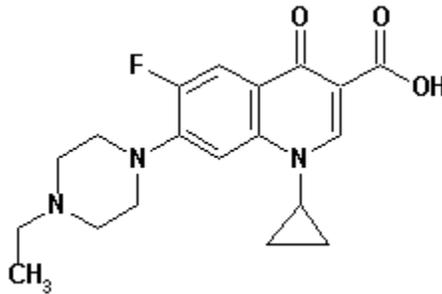
**Biotransformación:** En trucha, estudios de metabolismo *in vitro*, realizados en microsomas de hígado, demuestran que la flumequina fue levemente biotransformada por enzimas de fase I. El principal metabolito, 7-hidroxiflumequina, fue glucuronizado (EMEA, 1996). Tras una administración intravenosa de una dosis de 25 mg/Kg, la vida media de la flumequina es de 22.8 horas, a una temperatura del agua de mar  $10.2 \pm 0.2$  °C; la concentración máxima en suero es de 1.42 µg/mL y el tiempo para alcanzar el “peak” de concentración sérica es de 6 horas (Martinsen y Horsberg, 1995).

**Tasa de Eliminación:** En salmón del Atlántico, tras una administración intravenosa de una dosis de flumequina de 25 mg/Kg, la tasa de eliminación total es de 0.18 L/hr/Kg, a una temperatura del agua de mar de  $10.2 \pm 0.2$  °C (Martinsen y Horsberg, 1995). Otro estudio en salmón del Atlántico, observó que flumequina se elimina a una velocidad mayor en agua de mar que en agua dulce. Se encontraron residuos de flumequina en músculo y sangre después de ocho semanas de iniciado el tratamiento en agua dulce. Sin embargo, no se encontraron residuos en sangre y músculo después de 4 días y dos semanas, respectivamente, de iniciado el tratamiento en agua de mar (Sohlber et al, 2002).

**Biodegradación:** Se encontró que la flumequina es estable en el sedimento marino y su vida media de degradación aún no ha sido determinada (Burka et al, 1997).

**1.c. Enrofloxacino:** Antibacteriano sistémico. Fluroquinolona de segunda generación que inhibe la actividad de la enzima DNA girasa. Tiene un similar sitio y mecanismo de acción que la flumequina y es activo contra especies de *Renibacterium salmoninarum* (Hsu et al, 1994).

## Estructura Química :



## Características Farmacocinéticas:

**Biodisponibilidad:** En salmón del Atlántico, tras una administración oral de una dosis 10 mg/Kg de enrofloxacin, se absorbe el 55.5 % a una temperatura del agua de  $10.2 \pm 0.2$  °C y tras una administración intravenosa de una dosis de 10 mg/Kg de enrofloxacin, el volumen de distribución es de 6.1 L/Kg, a una temperatura del agua de  $10.2 \pm 0.2$  °C (Martinsen y Horsberg, 1995).

**Biotransformación:** Es un poderoso inhibidor de las enzimas del citocromo P450 y es biotransformado a ciprofloxacino, una fluoroquinolona de uso en humanos (USP, 2003c).

**Tasa de Eliminación:** En salmón atlántico, tras una administración intravenosa de una dosis de 10 mg/Kg, la vida media del enrofloxacin es de 34.2 horas, a una temperatura del agua de  $10.2 \pm 0.2$  °C; la concentración máxima en suero es de 1.54 µg/mL y el tiempo para alcanzar el peak de concentración sérica es de 6 horas (Martinsen y Horsberg, 1995). La tasa de eliminación en salmón del Atlántico, tras una administración intravenosa de una dosis de enrofloxacin de 10 mg/Kg, es de 0.14 L/hr/Kg, a una temperatura del agua de  $10.2 \pm 0.2$  °C (Martinsen y Horsberg, 1995).

## 2. Sulfonamidas-trimetropim

**Generalidades:** Las sulfonamidas fueron sintetizadas a partir de un colorante azoico, el prontosil. Domagk demostró que el prontosil, era eficaz en el tratamiento de ratones

infectados con estreptococos. El prontosil es metabolizado en los tejidos a paraaminobenzenosulfonamida (sulfanilamida), la parte quimioterapéuticamente activa. Subsiguientemente, fueron sintetizados miles de tales compuestos y muchos fueron introducidos en el tratamiento de la infección. Entre estas moléculas se encuentra la sulfadiazina, compuesto sulfamídico con actividad contra bacterias gram positivas y gram negativas (Pratt, 1981).

El trimetopim es una 2,4 diaminopirimidina, inhibidora de la síntesis del ácido dihidrofólico. Inicialmente se usó a dosis tóxicas, pero después se observó que, asociada a una sulfonamida, producía efectos sinérgicos. Desde entonces se emplea en combinación fija con el sulfametoxazol, sulfadiazina, sulfadimetoxina, sulfadoxina o con otras sulfonamidas (Pratt, 1981; USP 2003d).

**Mecanismo de acción de las sulfonamidas:** Las sulfonamidas son análogos estructurales del ácido paraaminobenzóico (PABA). Estos fármacos impiden el crecimiento celular bacteriano mediante la inhibición de la síntesis del ácido fólico, por lo que producen un efecto bacteriostático. El ácido fólico se requiere para el crecimiento de las células bacterianas y de las células de los mamíferos. Dado que las células animales son incapaces de sintetizar folatos, este compuesto debe ser suministrado por la dieta, en donde el ácido fólico es incorporado al interior de las células mediante un sistema de transporte activo. En cambio, las bacterias deben sintetizar el compuesto intracelularmente dado que el ácido fólico no penetra en la mayoría de las células bacterianas. Esta diferencia entre la bioquímica de la célula bacteriana y la de los mamíferos, es la base de la toxicidad selectiva de las sulfonamidas (Pratt, 1981).

Una forma reducida del ácido fólico funciona como una coenzima, que transporta unidades de un carbono desde una molécula hasta otra. Tales reacciones de transferencia de un carbono son esenciales para la síntesis de la timidina, de todas las purinas y de varios aminoácidos. La timidina es necesaria para la síntesis de DNA y las purinas son necesarias para la síntesis de todos los ácidos nucleicos en la célula.

Cuando la síntesis de folato es inhibida, el crecimiento de la célula bacteriana se detiene debido a la incapacidad de ésta para sintetizar estos precursores macromoleculares esenciales (Pratt, 1981). El ácido fólico consiste de una unidad de pteridina, PABA y glutamato y por su estructura análoga al PABA, las sulfonamidas inhiben competitivamente la incorporación de PABA a la pteridina para formar el ácido tetrahydropterico y presentan gran afinidad por la enzima dihydropteroato-sintetasa. El resultado de esta alteración de la síntesis del ácido fólico es una disminución de nucleótidos y una disminución de la síntesis de proteínas, con la consecuente inhibición del crecimiento bacteriano (Pratt, 1981; Florez, 1997; USP 2003d).

**Mecanismo de acción del trimetoprim:** El trimetoprim es un análogo estructural de la porción pteridínica del ácido dihydrofólico. Es un inhibidor competitivo de la dihydrofolato-reductasa, la enzima que reduce el dihydrofolato (FAH<sub>2</sub>) a tetrahydrofolato (FAH<sub>4</sub>) de las bacterias y protozoos con una afinidad 50.000 a 100.000 veces mayor que la enzima de las células humanas. De este modo interfiere en la transformación de dihydrofolato en tetrahydrofolato y al no producirse el cofactor que aporta unidades de carbono afecta la síntesis de ácido desoxitimidílico, resultando en una inhibición de la síntesis de ADN y proteínas bacterianas (Pratt, 1981; Florez et al, 1997).

**Asociación sulfonamidas- trimetoprim:** La asociación de las sulfonamidas con el trimetoprim, produce un efecto sinérgico que mejora la actividad bactericida. El efecto sinérgico se explica porque actuando ambos en etapas diferentes del metabolismo y función del ácido fólico, ejercen un efecto que es mayor al producido por cada uno en forma aislada (Pratt, 1981). Generalmente se usa en combinación fija de una sulfonamida (sulfametoxazol, sulfadiazina) con trimetoprim en una proporción 5:1 (USP, 2003d).

**Mecanismo de adquisición de la resistencia:** la resistencia a las sulfonamidas se produce por mutaciones de los genes que codifican para la síntesis de PABA (en cepas de *Staphylococcus aureus* y *N. gonorrhoeae*) y por mutaciones de los genes que

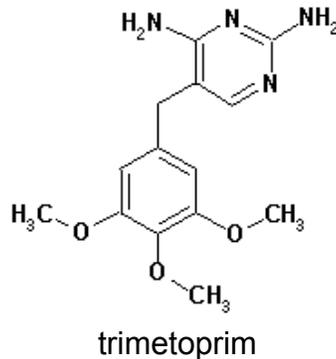
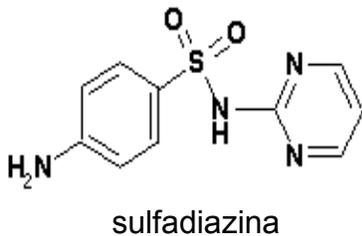
codifican para la dihidropteroato-sintetasa (DHPS) reduciendo la afinidad de las enzimas por las sulfonamidas. También ha sido descrita la transferencia horizontal de plásmidos de resistencia en bacterias gram negativas, y se debe a genes que codifican variantes resistentes de la enzima DHPS (Gibreel y Sköld, 1999). Se ha encontrado que la resistencia en cepas de *S. pneumoniae* al trimetoprim se debe a la alteración del gen cromosómico que codifica para la enzima dihidrofolato-reductasa (DHFR). Aunque hay diferencias múltiples entre los genes susceptibles y resistentes, se ha reportado que una única mutación aminoacídica, en el cual hay una sustitución de isoleucina por leucina en la posición 100 del gen DHFR, es suficiente para conferir resistencia al trimetoprim (Maskell et al, 2001).

**Expresión bioquímica de la resistencia:** para las sulfonamidas la expresión bioquímica de la resistencia ocurre a través de dos mecanismos; una superproducción de PABA, lo que ha sido observado en cepas de *Staphylococcus aureus* y *N. Gonorrhoeae* y/o disminución de la afinidad de las enzimas DHPS por las sulfonamidas. Ejemplo de ello es la dramática diferencia encontrada en las constantes de inhibición ( $K_i$ ) entre las enzimas de las cepas resistentes y las enzimas de las cepas sensibles de *C. jejuni*, las cuales fueron de 500  $\mu\text{M}$  y 0.5  $\mu\text{M}$ , respectivamente (Gibreel y Sköld, 1999).

La expresión bioquímica de la resistencia al trimetoprim ocurre por un mecanismo de sobreproducción de DHFR alteradas, lo que ha sido descrito en cepas de *H. influenzae* y *E. coli* lo que aumenta la constante de asociación. Así los cambios mutacionales parecen específicamente disminuir la afinidad de la enzima por el trimetoprim (Huovinen et al, 1995)

**2.a Sulfadiazina-trimetoprim:** Antibacteriano sistémico. Compuesto sulfamídico con actividad contra bacterias Gram positivas y Gram negativas. Su asociación con el trimetoprim, un compuesto perteneciente al grupo de las diaminopiridinas, produce un efecto sinérgico que mejora la actividad bactericida.

## Estructuras químicas



### Relación estructura actividad:

**Sulfonamidas:** La estructura general de las sulfonamidas es que contienen una amida (SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) en el nitrógeno 1, y una amina (NH<sub>2</sub>) en posición para, indispensable para su efecto antibacteriano (Pratt, 1981).

**Trimetoprim:** El anillo 2,4-pirimidinadiamina del trimetoprim es la porción estructural análoga al anillo pteridina del ácido fólico, molécula con la que compite por la dihidrofolato reductasa (Pratt, 1981).

### Características Farmacocinéticas:

**Biodisponibilidad:** En trucha arcoiris, tras una administración de una dosis de 42 mg/Kg de sulfadimetoxina administrada sola, se absorbe el 34% como base libre y el 63% como sal sódica (USP, 2003d). En salmón del Atlántico en agua de mar, la biodisponibilidad de las sulfonamidas es de un 40 % (Burka et al, 1997).

**Distribución:** En trucha arcoiris, la sulfadimetoxina alcanza altas concentraciones en la bilis, seguido por el intestino, hígado, sangre, piel, riñón, bazo, agallas, músculo y grasa (USP, 2003d). En catfish la sulfadimetoxina se distribuye al músculo principalmente inmediatamente después de la administración, sin embargo dentro de las 48 a 96 horas se encuentra principalmente en la bilis (USP, 2003d). En trucha arcoiris, la sulfadimetoxina alcanza en el estado estacionario un volumen de distribución de 0.42 a 0.5 L/Kg, y en catfish el valor es de 0.66 L/Kg (USP, 2003d). En trucha arcoiris, la

sulfadimetoxina se une en un porcentaje bajo a las proteínas plasmáticas (17 %) y no es dependiente de la concentración (USP, 2003d).

**Biotransformación:** Las sulfonamidas se metabolizan principalmente en el hígado, pero su metabolismo puede ocurrir en otros tejidos. La biotransformación ocurre por acetilación, hidroxilación aromática y conjugación (USP, 2003d). En trucha arcoiris, la sulfadimetoxina administrada sola tiene una vida media de 16 horas (USP, 2003d).

En salmón la concentración máxima en suero es de ,20.3 µg de sulfadiazina por mL y 3.25 µg de trimetropim por mL, a una dosis oral de 83.3 mg de sulfadiazina y 16.7 mg de trimetropim por kilo de peso respectivamente, a una temperatura del agua de 8°C y el tiempo para alcanzar la concentración máxima en suero en el salmón es de 24 horas para la sulfadiazina y 12 horas para trimetropim (USP, 2003d).

**Eliminación:** La excreción renal es la principal ruta de eliminación para la mayoría de las sulfonamidas no entéricas y ocurre por filtración glomerular, excreción del fármaco no cargado y sus metabolitos, así como también ocurre reabsorción del fármaco no ionizado. La alcalinización de la orina incrementa la fracción de la dosis que es eliminada en la orina. En general, los metabolitos son más rápidamente eliminados por el riñón que la sulfonamida original, pero la proporción de los metabolitos formados puede variar lo que depende de muchos factores (USP, 2003d). Para el trimetropim la excreción renal ocurre por filtración glomerular, secreción tubular activa y reabsorción (USP, 2003d).

**Biodegradación:** La vida media de sulfadiazina y trimetropim en la capa más profunda del sedimento marino puede ser de noventa días o más (Burka et al, 1997; USP, 2003d).

### III ANTIPARASITARIOS

#### 1 AVERMECTINAS

**Generalidades:** Las avermectinas son una clase de productos naturales producidos por

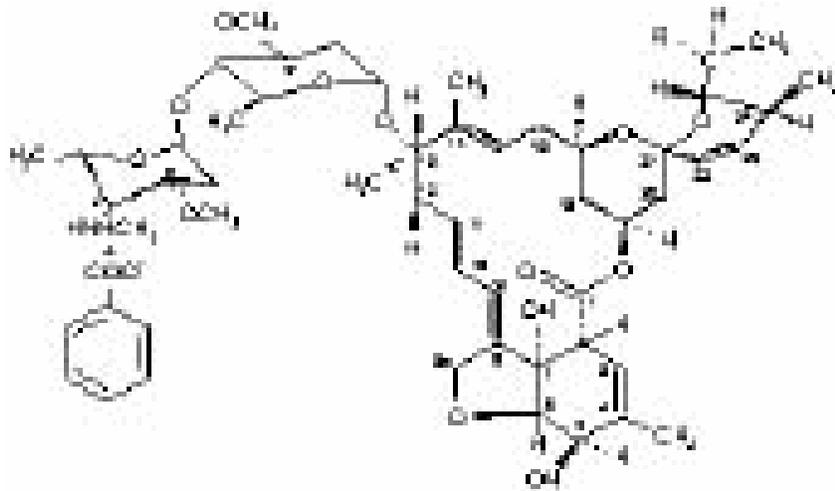
el microorganismo *Streptomyces avermitilis*, del cual se obtiene un anillo lactona macrocíclico que muestra efectos como, antibiótico, antinematódico y además una marcada toxicidad contra insectos. Avermectina (avermectina B<sub>1a</sub> y avermectina B<sub>1b</sub>) es una lactona macrocíclica natural, la cual ha sido desarrollada como un insecticida y antihelmíntico (Mushtaq et al, 1996).

**Mecanismo de acción:** Las avermectinas actúan interrumpiendo la transmisión de señales en el sistema nervioso. Estas moléculas interactúan con distintos canales de cloruro ligando-dependientes, como por ejemplo, glutamato y ácido gammaaminobutírico (GABA), los cuales aumentan la permeabilidad a cloruro hacia el interior de la célula, resultando en una disfunción del sistema nervioso (Davies y Rodger, 2000). Ivermectina ejerce su acción aumentando la liberación del neurotransmisor inhibitorio GABA, desde los terminales presinápticos, y aumenta la unión de GABA al receptor postsináptico (Hoy et al, 1990).

**Expresión bioquímica de la resistencia:** Los artrópodos tienen por lo menos seis mecanismos de resistencia para evitar la toxicidad de las avermectinas, entre los cuales se incluyen: alteraciones en la penetración, excreción, metabolismo oxidativo, sitio de acción y en la enzima GST (glutathion S-transferasa) – conjugación dependiente (Clark et al, 1995). La resistencia de ivermectina en nemátodos es modulada por cambios en la actividad de bombas de glicoproteína P, que actúan como transportadores en las membranas removiendo fármacos desde el interior de las células (Huang y Prichard, 1999), y por cambios estructurales de los canales de cloruro activados por glutamato (Blackhall et al, 1998). Cada uno de estos mecanismos de resistencia es hereditario. Los cambios en la susceptibilidad de los parásitos a las avermectinas se han alcanzado por la exposición a dosis subletales, lo que conlleva a una selección de individuos resistentes (Clark et al, 1995). La resistencia cruzada ocurre cuando una especie de parásitos demuestra falta de susceptibilidad hacia compuestos de la misma clase química con un mismo o similar modo de acción (Clark et al, 1995).

**1.a Emamectina:** Antiparasitario que pertenece al grupo de las avermectina. Las avermectinas actúan interrumpiendo la transmisión de señales en el sistema nervioso. Estas moléculas interactúan con distintos canales de cloruro ligando-dependientes, como por ejemplo glutamato y GABA, los cuales aumentan la permeabilidad a cloruro hacia el interior de la célula, resultando en una disfunción del sistema nervioso (Davies y Rodger, 2000). Benzoato de emamectina es activo contra los estados chalimus, pre adulto, y adulto de las especies crustáceos *Caligus elongatus* y *Lepeophtheirus salmones* (SEPA, 1999a). Se emplea a través del alimento a una dosis de 50 µg/Kg de pez por día por 7 días consecutivos (Schering-Plough Animal Health, 2002).

### Estructura química



**Espectro:** Pesticida activo contra los estados chalimus, pre adulto, y adulto de las especies crustáceos *Caligus elongatus* y *Lepeophtheirus salmones* (SEPA, 1999b).

**Relación estructura actividad:** Benzoato de emamectina es químicamente sintetizado desde el compuesto avermectina por sustitución de un grupo aminometil (-NH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>) por un hidroxil (-OH) en la posición 4'' del disacárido y aislado como sal de benzoato. Benzoato de emamectina está compuesto de una mezcla de dos compuestos homólogos, el mayor constituyente (≥ 90%) el 4''-dioxi-4''-(epi-metil-amino) avermectina

B<sub>1a</sub> (MAB<sub>1a</sub>) benzoato, el menor constituyente ( $\leq 10\%$ ) 4"-dioxi-4"-(epi-metil-amino) avermectina B<sub>1b</sub> (MAB<sub>1b</sub>) benzoato. MAB<sub>1a</sub> difiere del MAB<sub>1b</sub> solo por la presencia de un metileno adicional unido al C-25 (Mushtaq et al, 1996).

### **Características Farmacocinéticas:**

**Biodisponibilidad:** En salmón del Atlántico, el benzoato de emamectina es bien absorbido desde el tracto gastrointestinal para distribuirse a otros tejidos (Schering-Plough Animal Health, 2002). Tras una administración oral, se absorbe un 55% en salmones machos y un 75% en hembras (Guandalini, 2003). En un estudio realizado en ratas la biodisponibilidad de 4"-dioxi-4"-(epi-metil-amino) avermectina B<sub>1a</sub> (MAB<sub>1a</sub>) en machos y hembras, tras una dosis oral única de 0,5 mg/Kg, fue de 43 y 63%, respectivamente (Mushtaq et al, 1996).

**Distribución:** En salmón del Atlántico, el benzoato de emamectina se distribuye ampliamente en los tejidos incluyendo la piel. Se distribuye en mayor cantidad en la piel que en el músculo y se encuentra en baja concentración y por largo tiempo en el mucus que recubre la piel (Schering-Plough Animal Health, 2002). En un estudio llevado a cabo para determinar la concentración de residuos en los tejidos, se administró benzoato de emamectina en dosis de 50  $\mu$ g/Kg de biomasa al día por un período de 7 días, a temperatura del agua de 10 °C. Los resultados demostraron que el componente B<sub>1a</sub> fue encontrado en mayor concentración, representando cerca del 90% de la concentración total de residuos. La vida media de benzoato de emamectina es de 34 horas en machos y de 51 horas en hembras (Guandalini, 2003).

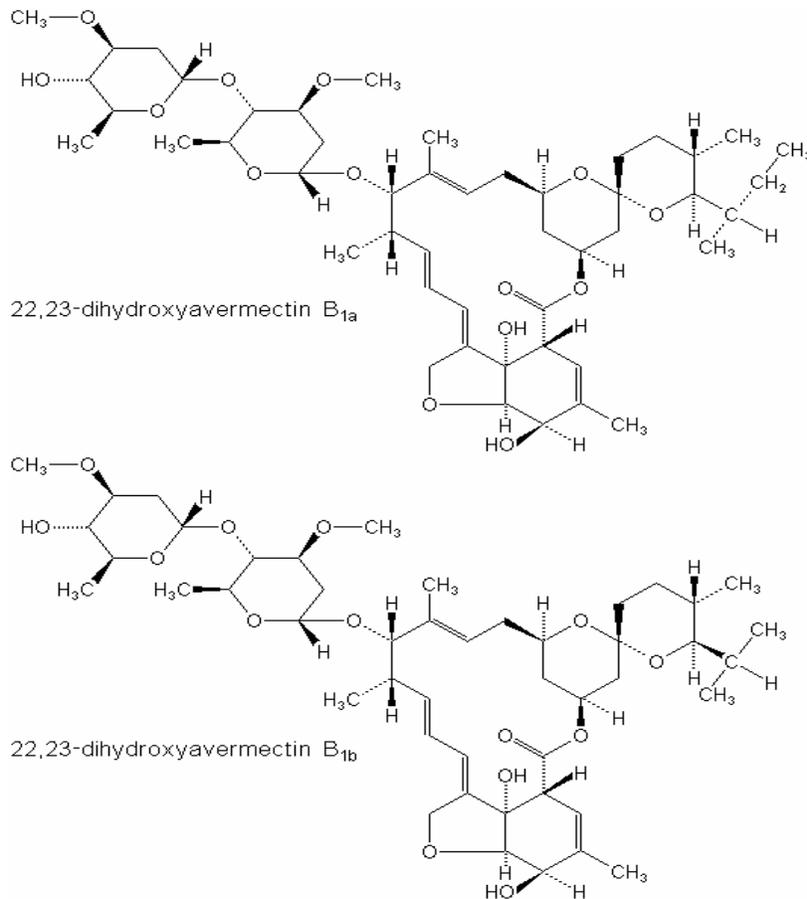
En un estudio realizado en ratas, tras la administración oral de una dosis de 0,5 mg/Kg de biomasa, en machos y hembras los resultados fueron 22,3 horas y 18,2 horas, respectivamente (Mushtaq et al, 1996). En salmón del Atlántico, tras una administración de una dosis de 50  $\mu$ g/Kg de pez al día por un período de siete días consecutivos, el tiempo para alcanzar la concentración máxima en suero fue de 72 horas, declinando después de este tiempo (Schering-Plough Animal Health, 2002).

**Tasa de Eliminación:** En un estudio realizado en salmón del Atlántico, tras una dosificación de 50 µg/Kg de pez al día por un período de 7 días consecutivos, la concentración de los residuos de benzoato de emamectina en músculo de salmón fue de aproximadamente 67 µg/Kg, a las 12 horas después de terminado el tratamiento a una temperatura del agua de 10°C, y declina a valores de 20 µg/Kg a 30 días del tratamiento, mientras que a una temperatura del agua de 5°C la concentración en músculo es de 76 µg/Kg a las 12 horas y de 19 µg/Kg a los 18 días (Guandalini, 2003). Estos resultados sugieren que benzoato de emamectina es depurado rápidamente desde los tejidos a altas temperaturas. Benzoato de emamectina es depurado más rápido en músculo que en la piel de salmón atlántico (Schering-Plough Animal Health, 2002). En salmón del Atlántico, el benzoato de emamectina es excretado vía biliar lentamente por presentar circulación enterohepática (Schering-Plough Animal Health, 2002).

**Biodegradación:** Estudios usando [<sup>14</sup>C] – MAB<sub>1a</sub> han demostrado el destino de benzoato de emamectina en sedimentos marinos bajo condiciones anaeróbicas, los resultados indican que la vida media podría ser mayor a 100 días (SEPA, 1999b).

**1.b Ivermectina:** Al igual que emamectina es un antiparasitario que pertenece al grupo de las avermectinas, con el mismo mecanismo de acción. Ivermectina es activo contra los estados chalimus, pre adulto, y adulto de las especies crustáceos *Caligus elongatus* y *Lepeophtheirus salmones* y contra algunos endoparásitos (Hoy et al, 1990). Se emplea oralmente a una dosis de 0,05 mg/Kg de pez dos veces por semana (Davies y Rodger, 2000).

## Estructura química



**Espectro:** Pesticida activo contra los estados chalmus, pre adulto, y adulto de las especies crustáceos *Caligus elongatus* y *Lepeophtheirus salmones* y contra algunos endoparásitos (Hoy et al, 1990).

**Relación estructura actividad:** Ivermectina posee en grupo hidroxilo en el C-5 lo que le confiere una mayor actividad. El hidroxilo unido a C 5 es esencial para la potencia contra nematodos (Michael et al, 2001).

## **Características Farmacocinéticas**

**Biodisponibilidad:** La ivermectina se absorbe lentamente, se distribuye ampliamente a los tejidos grasos y en un porcentaje mayor al sistema nervioso central (Hoy et al, 1990).

**Biotransformación:** En peces, el metabolismo de ivermectina incluye transformaciones en hígado y tejido graso (Davies y Rodger, 2000). La ivermectina se metaboliza más rápido en músculo que en piel de salmón del Atlántico (Roth et al, 1993). En salmón del Atlántico, tras una administración oral de 0.05 mg/Kg de ivermectina una vez a la semana por un periodo de nueve semanas, la vida media en músculo y piel fue de 120.4 y 188.1 grados-días, respectivamente (Roth et al, 1993).

**Eliminación:** En salmón del Atlántico, la eliminación de ivermectina es muy lenta. La cantidad total del fármaco en sangre, músculo, hígado y riñón disminuyó sólo un 35% desde el día 4 al día 28 después de iniciado el tratamiento (Hoy et al, 1990). Tras una administración oral de una dosis de 0.05 mg/Kg de ivermectina una vez a la semana por un periodo de nueve semanas, la mayor concentración en piel y músculo fue de 60 –105 µg/Kg y 85-150 µg/Kg, respectivamente. La depuración exhibe una cinética de primer orden (Roth et al, 1993). Tras una dosis única de ivermectina vía oral, 29 y 19% de la dosis administrada puede ser detectada (en forma sin metabolizar y o metabolizada) en el hígado, riñones, músculo y sangre a 28,4 y 198,8 °D, respectivamente, después de la administración (Hoy et al, 1990). Ivermectina no se acumula en músculo y piel del salmón del Atlántico, sin embargo, la piel retiene al compuesto por un período más largo que el músculo (Roth et al, 1993).

**Excreción:** La ivermectina es excretada por vía biliar y la mayor parte en forma no metabolizada, presentando recirculación enterohepática. La cantidad de ivermectina excretada en la bilis como porcentaje de la administración oral única fue 77%, 44% y 42% a 7,1; 21,3; 106,5 °D, respectivamente (Hoy et al, 1990).

## 2. PIRETROIDES

**Generalidades:** Los piretroides constituyen otro grupo de insecticidas, además de los órganoclorados, órganofosforados, carbamatos y otros compuestos (IPCS, 1989). A través de modificaciones de las estructuras químicas de los piretroides naturales (extraídos de plantas del género *Pyrethrum*), se han sintetizado piretroides con actividad biológica (IPCS, 1989). Los piretroides pueden clasificarse en dos grupos; los piretroides tipo I, que no tienen un grupo ciano en posición  $\alpha$  y los piretroides tipo II que si lo tienen. Cipermetrina es un piretroide tipo II, eficaz frente al piojo de mar a concentraciones muy bajas en agua de mar. Originalmente se probó su administración en el pienso, pero mientras parecía ser eficaz, se ha encontrado que el piojo de mar está siendo matado por el fármaco que ha sido filtrado del pienso al agua. Debido a la toxicidad de la cipermetrina tanto para peces como para invertebrados, desarrollos posteriores se han centrado en una formulación en forma de baño que es segura para el ambiente (Bloomquist, 1999).

**Mecanismo de acción:** En condiciones normales, las neuronas poseen un voltaje que traspasa las membranas, de unos  $-60$  mV, en el lado interno. El impulso nervioso o potencial de acción consiste en una despolarización transitoria (onda positiva) cuya onda de ascenso es impulsada por un influjo de iones  $\text{Na}^+$  seguidos por un descenso del flujo hacia afuera de iones  $\text{K}^+$  (Bloomquist, 1999).

Estos flujos de iones ocurren debido a la apertura y cierre de canales iónicos de proteínas que están empotradas dentro de la membrana nerviosa. El potencial de acción se propaga a lo largo del axón hasta que llega a los terminales nerviosos, donde estimula la liberación de los neurotransmisores químicos. Los piretroides tipo I inducen picos múltiples de las descargas en los nervios sensoriales periféricos y los nervios motores, lo mismo que las interneuronas dentro del sistema nervioso central. En contraste, los piretroides tipo II, a los que pertenece la cipermetrina, despolarizan el potencial de las membranas de los axones, lo cual reduce la amplitud del potencial de

acción y eventualmente lleva a la pérdida de excitabilidad eléctrica. Todos estos efectos ocurren porque los piretroides prolongan la corriente que fluye por los canales de sodio al hacer más lento o impedir el cierre de los canales. Las acciones algo diferentes observadas en los grupos I y II se deben a las diferencias en el grado del efecto fisiológico; la duración de las corrientes de sodio modificadas para los compuestos tipo I dura décimas o centésimas de milisegundos, mientras que las del tipo II duran algunos minutos o aún más. Estos efectos sobre la corriente de sodio también causan un profundo incremento en la liberación de neurotransmisores de los terminales nerviosos (Bloomquist, 1999).

Se han descrito también efectos inhibitorios de los piretroides sobre los canales de calcio, ATPasas, los receptores de acetilcolina, serotonina, GABA y benzodiazepinas. En peces expuestos a piretroides *in vivo*, hay un efecto de estos sobre las mitocondrias afectado el consumo de oxígeno (Gassner et al, 1997).

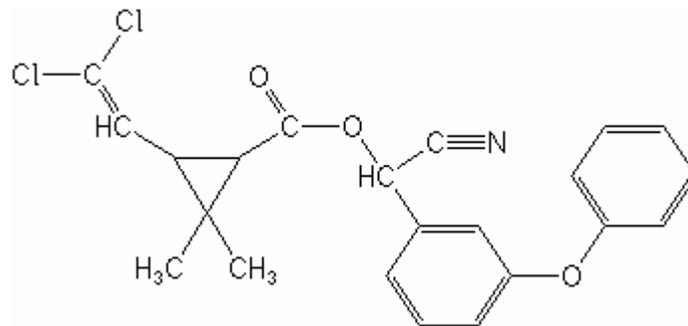
**Mecanismo de adquisición de la resistencia:** Un tipo de resistencia a los piretroides ocurre por alteración de los genes que codifican para los canales de sodio voltaje dependiente. En algunas especies de insectos, existe resistencia causada por mutación en los genes *para-L1014F* y *para-M918T* que codifican para canales de sodio voltaje dependiente (Wang et al, 2001).

**Expresión bioquímica de la resistencia:** Reducción de la afinidad del piretroide al canal (Wang et al, 2001).

**2.a Cipermetrina:** Pertenece al grupo de los piretroides, estos ejercen su acción al interferir con la funcionalidad del sistema nervioso central. La cipermetrina despolariza el potencial de las membranas de los axones, lo cual reduce la amplitud del potencial de acción y eventualmente lleva a la pérdida de excitabilidad eléctrica. Todos estos efectos ocurren porque los piretroides prolongan la corriente que fluye por los canales de sodio al hacer más lento o impedir el cierre de los canales (Bloomquist, 1999). Cipermetrina es

efectiva contra los estados chalimus, preadulto y adulto de las especies crustáceos *Caligus elongatus* y *Lepeophtheirus salmones* (Davies y Rodger, 2000). La cipermetrina se administra por medio del baño a dosis de 5 µg/L de cipermetrina por 60 minutos con intervalos de 5 – 6 semanas (SEPA, 1998).

### Estructura química



**Espectro:** Pesticida efectivo contra los estados chalimus, preadulto y adulto de las especies crustáceos *Caligus elongatus* y *Lepeophtheirus salmones* (Davies y Rodger, 2000).

**Relación estructura actividad:** El grupo fenoxibencil le otorga estabilidad para ser usado en el medio ambiente. El grupo alcohol ciano- 3- fenoxibencil aumente la actividad 10 veces (Bloomquist, 1999).

### Características Farmacocinéticas:

**Absorción:** La absorción a los tejidos resulta muy baja (Guandalini, 2003).

**Biotransformación:** Los piretroides son generalmente metabolizados en mamíferos a través de hidrólisis del grupo éster, además de oxidación y conjugación (VMRI, 1999). En peces, la principal vía metabólica es la hidroxilación, por la que se forma el derivado 4-hidroxifenoxi, el cual es excretado en la bilis conjugado a ácido glucurónico. Los

microsomos de hígado de truchas metabolizan ambos isómeros de cipermetrina cis y trans hacia el derivado 4-hidroxi del ester intacto y su correspondiente éter conjugado a ácido glucurónico (IPCS, 1989).

**Degradación:** La degradación aeróbica y anaeróbica y fotodegradación de cipermetrina es muy lenta. Estudios de degradación de cipermetrina marcada con  $^{14}\text{C}$  en sedimentos orgánicos altos y bajos en el laboratorio, demostraron que el tiempo necesario para la degradación del 50 % del compuesto en sedimentos altos y bajos es de 35 y 80 días respectivamente (SEPA, 1998).

**Bioacumulación en peces:** En trucha arcoiris expuesta a cipermetrina por un período de 22 días a temperatura del agua de 14 °C se obtuvo que luego de 24 horas y 11 días de exposición con una dosis inicial de 0,165 µg/L se detectaron concentraciones de 0,064 µg/L de cipermetrina en el agua y de 0,083 mg de cipermetrina por Kg de pez, respectivamente. Por lo menos un 77 % de la cipermetrina se elimina de forma inalterada. La concentración de cipermetrina disminuyó a la mitad 11 días después de terminado el estudio. Por medio de este estudio se estimó un factor de bioacumulación de 1000 (IPCS, 1989). La vida media de depuración es de 8 días, determinados en trucha arcoiris expuestos a una dosis de 0,19 µg/L en un sistema con flujo continuo por un período de 18 días (IPCS, 1989).

**Contraindicaciones:** Excis ®, la marca registrada de cipermetrina en el Reino Unido, no está recomendado para uso en la cría de salmón, ya que no existen estudios acerca de su seguridad (VMRI, 1999). Además, durante el uso de Excis ® se han reportado efectos adversos transitorios como temblor de la cabeza y aumento de saltos, en menos del 5% de las pruebas y su causa es desconocida. No hubo efectos adversos permanentes, ni mortalidad, y todos los peces vuelven a la normalidad dentro de unas horas de terminado el tratamiento (VMRI, 1999).

**Estabilidad:** Cipermetrina es estable a la luz y a temperaturas bajo los 220 ° C. es más estable en medio ácido que alcalino, con una estabilidad óptima a pH 4. Bajo condiciones alcalinas es hidrolizado el grupo ester. Las soluciones acuosas están sujetas a protólisis, pero estas ocurren a una velocidad moderada (IPCS, 1989).

### 3. ORGANOFOSFORADOS

**Generalidades:** Los pesticidas organofosforados (OPs) son un grupo de compuestos que varían enormemente en su estructura y propiedades químicas. Pueden ser clasificados en varios grupos, dependiendo de los átomos directamente unidos al fósforo central (Bloomquist, 1999). Algunos de estos compuestos están permitidos para el tratamiento de peces en algunos países, siendo los más usados en la acuicultura el diclorvos y triclorfon (Noga, 2000).

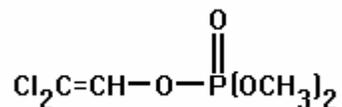
**Mecanismo de acción:** Estos compuestos producen su efecto vía formación de un enlace covalente con su receptor, siendo capaces de alquilar el sitio activo de la enzima acetilcolinesterasa (AChE) que, normalmente, es la responsable del metabolismo del neurotransmisor acetilcolina, presente en la unión neuromuscular y dentro de muchos sitios del sistema nervioso central y autónomo. La reacción de la enzima con su sustrato normal, acetilcolina, conduce a una enzima acetilada fácilmente hidrolizable, que rápidamente es regenerada a enzima activa. Sin embargo, la unión covalente de los OPs resulta en la fosforilación de la porción hidroxilo de una serina dentro del sitio activo de la enzima, unión que es extremadamente estable e irreversible. La recuperación de la función enzimática en los tejidos requiere la síntesis de nuevas moléculas de enzima y la reactivación de la enzima puede tardar horas o incluso días (Williams y Lemke, 2002).

El proceso de inactivación de la enzima acetilcolinesterasa involucra el bloqueo de la degradación de acetilcolina, por lo tanto, las concentraciones sinápticas de acetilcolina se acumulan causando una hiperexcitación del SNC. En el hombre, los signos de intoxicación incluyen hiperexcitabilidad, temblores, convulsiones y parálisis. En insectos,

los efectos de los OPs son confinados al SNC, donde virtualmente están localizadas todas las sinapsis colinérgicas. Debido a que los organofosforados requieren bioactivación y deben penetrar el SNC, no poseen una acción rápida como los piretroides (Bloomquist, 1999).

**3.a Diclorvos:** Pesticida que pertenece a los organofosforados. Estos compuestos producen su efecto vía formación de un enlace covalente con su receptor, siendo capaces de alquilar el sitio activo de la enzima acetilcolinesterasa (AChE) que, normalmente, es la responsable del metabolismo del neurotransmisor acetilcolina, presente en la unión neuromuscular y dentro de muchos sitios del sistema nervioso central y autónomo. Diclorvos es activo frente al piojo de mar (*Lepeophtheirus salmonis* y *Caligus elongatus*). En general es activo contra monogéneos, leeches y crustáceos ectoparásitos (copépodos, branchiurianos, isópodos) (Noga, 2000). Se administra por baños en la concentración de 1ppm/hr.

### 6.1 Estructura química



**Espectro:** Pesticida activo frente al piojo de mar (*Lepeophtheirus salmonis* y *Caligus elongatus*) (Alderman, 1992). En general es activo contra monogéneos, leeches y crustáceos ectoparásitos (copépodos, branchiurianos, isópodos) (Noga, 2000).

**Solubilidad:** Diclorvos presenta una solubilidad en agua de 10 g/L aproximadamente, a 20°C; 2 a 3 g/Kg en keroseno; es miscible en la mayoría de los solventes orgánicos (WHO, 1989).

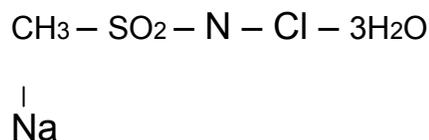
#### 4. COMPUESTOS HALOGENADOS

**Generalidades:** La cloramina-T es un desinfectante en polvo que libera cloro activo cuando se adiciona al agua. No es irritante ni corrosivo a las dosis de uso y es biodegradable. Se utiliza para el tratamiento de algunas enfermedades en peces, presentando acción bactericida, fungicida, virucida y sobre algunos parásitos.

**Mecanismo de acción:** La cloramina-T disuelta en agua libera lentamente ácido hipocloroso (HOCl). La molécula HOCl es la principal responsable del efecto germicida de la cloramina-T, ya que penetra a través de la pared celular del microorganismo e interrumpe la fosforilación oxidativa y otras actividades asociadas a la membrana causando la rápida muerte de la célula (McDonnell y Russell, 1999). La liberación de ácido hipocloroso desde la cloramina-T es relativamente baja, por lo que proporciona actividad y protección por periodos de tiempo más prolongados que el hipoclorito. La lenta liberación y por lo tanto la baja concentración de ácido hipocloroso, es la razón de que las soluciones acuosas de cloramina-T son mucho menos corrosivas y menos agresivas para la piel que el hipoclorito (McDonnell y Russell, 1999).

**4.a Cloramina-T:** Compuesto halogenado y clasificado como liberadores de halógenos. Se aplica como baño y su mecanismo de acción no está del todo dilucidado. Disuelta en agua libera ácido hipocloroso (HOCl). La molécula HOCl parece ser la principal responsable del efecto germicida de la Cloramina-T, ya que penetra a través de la pared celular del microorganismo e interrumpe la función de enzimas esenciales causando la rápida muerte de la célula. A pH bajo la actividad de la Cloramina T es máxima (McDonnell y Russell, 1999).

#### Estructura química



**Espectro:** Desinfectante de amplio espectro, efectivo contra especies de *Flexibacter sp.* También destruye parásitos.

**Almacenamiento:** La cloramina-T es incompatible con agentes oxidantes fuertes, (compuestos yodados), ácidos fuertes, amonio y sales de amonio. De preferencia la cloramina T debe ser preparada en una solución con pH entre 6 y 8. No se debe almacenar soluciones preparadas por largos periodos de tiempo y se debe mantener el envase a temperatura ambiente, cerrado y protegido de la luz solar directa y de la humedad, en lugar fresco y seco (McDonnell y Russell, 1999).

## 5. ALDEHÍDOS

**Generalidades:** El formaldehído (metanal,  $\text{CH}_2\text{O}$ ) es un monoaldehído que existe como un gas soluble en agua. La solución de formaldehído, es una solución acuosa saturada al 37 % p/p, que se conoce como formalina (Burka et al, 1997).

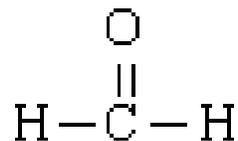
**Mecanismo de acción:** El formaldehído es un compuesto químico extremadamente reactivo que interactúa con proteínas, DNA y RNA *in vitro*. Es bactericida, esporicida y virucida. Se considera esporicida por su capacidad de penetrar al interior de esporas bacterianas. La interacción con las proteínas resulta de la combinación tanto con el grupo amida primario como con grupos aminos. Aunque es difícil definir el mecanismo exacto de inactivación microbiana inducido por formaldehído, está claro que su propiedad de formar enlaces cruzados con las macromoléculas mencionadas juega un rol importante en esta actividad (McDonnell y Russel, 1999).

**Mecanismo de adquisición de la resistencia:** El mecanismo de resistencia bacteriana a formaldehído podría estar codificado genéticamente, expresándose bioquímicamente a través de una inactivación por la enzima formaldehído deshidrogenasa y a alteraciones en la superficie celular (proteínas externas de la membrana. La inactivación enzimática de formaldehído (por mecanismos intrínsecos, no adquiridos) también sería la causa de

resistencia fúngica a este compuesto. La persistente infectividad del poliovirus tratado con formaldehído implica la agregación viral, como mecanismo de resistencia (McDonnel y Russel, 1999).

**5.a FORMALINA:** Monoaldehído que existe como un gas libre soluble en agua. El formaldehído es un químico extremadamente reactivo que interactúa con las proteínas, RNA y DNA in vitro. Ha sido considerado como esporicida en virtud de su capacidad de penetrar al interior de las esporas bacterianas. La interacción con las proteínas resulta a partir de su combinación con la amida primaria así como también con los grupos aminos, aunque los grupos fenoles unen muy poco formaldehído. Es difícil establecer con seguridad los mecanismos responsables para la inactivación microbiana inducida por el formaldehído. Aunque sus propiedades interactivas y de unión cruzada con macromoléculas juega un papel preponderante en su actividad (McDonnell y Russell, 1999).

### **Estructura química**



**Espectro:** Antiparasitario efectivo para la mayoría de los protozoos y monogéneos ectoparásitos, presenta una actividad antibacteriana débil a moderada (Noga, 2000). Está indicada para el control de parásitos externos en peces. Además, se emplea para el control de hongos de la familia Saprolegniaceae en salmón y trucha (FDA, 1989).

**Almacenamiento:** La formalina debe ser almacenada en la oscuridad y a una temperatura por sobre 4°C para inhibir la formación de paraformaldehído, un precipitado blanco altamente ictiotóxico. Formalina no debería usarse nunca si hay presencia de paraformaldehído (Noga, 2000).

**Incompatibilidades:** Formaldehído reacciona con álcalis, ácidos y agentes oxidantes (ATSDR, 1999). La formalina no debería usarse en mezclas con permanganato de potasio (Noga, 2000).

**Precauciones:** El formaldehído debe utilizarse con ventilación adecuada, tratando de minimizar la inhalación del vapor. Siempre deben usarse anteojos o protectores para la cara, para evitar salpicaduras o exposición de las córneas al vapor. Se debe utilizar guantes, vestimenta adecuada y zapatos cerrados. No pipetear las soluciones de formaldehído con la boca. No comer, beber ni fumar si se está manipulando, procesando o almacenando formaldehído (ATSDR, 1999).

Los vapores de formaldehído son altamente irritantes para los ojos y tracto respiratorio. Efectos agudos incluyen náuseas, dolores de cabeza y dificultad para respirar. El formaldehído además puede inducir o exacerbar el asma. La exposición crónica está asociada con el contacto de la piel con el líquido, lo que causa irritación y dermatitis alérgica (ATSDR, 1999).

## IV FUNGUICIDAS

### 1. PROPANODIOLES

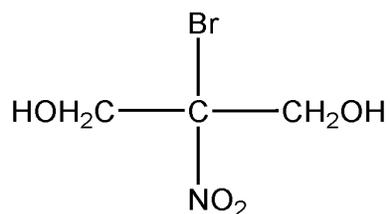
**Generalidades:** Bronopol tiene actividad antibacteriana de amplio espectro y es ampliamente usado es un compuesto del tipo propanodiol, que contiene un grupo nitro y un bromo en su estructura (EPA, 1995).

**Mecanismo de acción:** El bronopol interactúa con los grupos tioles de la célula bacteriana. Estudios en *E.coli* sugieren que el bronopol tiene un mecanismo de acción dual. Bajo condiciones aeróbicas, los estudios de la interacción del bronopol con cisteína, ester metil cisteína y glutatión, demostraron que actúa como un catalizador para

la oxidación de los grupos tiol a disulfidos, con un rápido consumo de oxígeno y se producen especies de O<sub>2</sub> activas, tales como peróxido y superóxido, los cuales son responsables de la actividad bactericida del compuesto y de la velocidad de crecimiento reducida después del periodo bacteriostático. En suspensiones celulares, tal catálisis lleva a una alteración en el estado redox, oxidación de glutatión a su disulfido, e inhibición de la función enzimática, del crecimiento celular y la generación de condiciones anóxicas. Las consecuencias de la catálisis son evidenciadas por la inmediata cesación del crecimiento al añadir bronopol a cultivos en crecimiento activo. La duración del efecto bacteriostático depende de la concentración de bronopol y es acortado por la adición de tiol exógeno, por ejemplo cisteína. Esta observación sugirió que existe una segunda reacción lenta que no requiere oxígeno y que consume o neutraliza el bronopol en la célula. Esta neutralización ocurre a una velocidad que depende de la concentración de tiol disponible. El consumo de bronopol por esta reacción con el tiol, sin la presencia de oxígeno, lleva a una eventual remoción del bronopol desde las suspensiones celulares tratadas y la reanudación del crecimiento (Shepherd et al, 1988).

**1.a BRONOPOL:** El bronopol es un compuesto del tipo propanodiol, que contiene un grupo nitro y un bromo en su estructura (EPA, 1995).

### Estructura química



**Espectro:** El bronopol es activo contra bacterias Gram positivas y Gram negativas, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*, con concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) entre 10-50 µL/mL. En acuicultura tiene particular efectividad contra la infección fúngica

de *Saprolegnia* spp de huevos de salmón y en varios estadios de desarrollo del pez (Guandalini, 2003).

**Estabilidad:** Es estable a hidrólisis bajo condiciones normales, pero a mayor temperatura y/ o pH, puede ocurrir una hidrólisis rápida. Los productos incluyen formaldehído y pocas cantidades de otros productos de degradación (EPA, 1995). El bronopol es estable y su actividad antimicrobiana prácticamente no es afectada cuando es almacenado en forma sólida, a temperatura y humedad relativa ambiental, por hasta dos años. El pH de una solución acuosa al 1% p/v, es de 5 a 6 y cae lentamente durante su almacenamiento. Las soluciones son más estables a pH ácido (EPA, 1995).

**Precauciones:** El bronopol debe ser almacenado en contenedores bien sellados, de un material distinto de aluminio, protegidos de la luz y en lugar fresco y seco (EPA, 1995). Compuestos con grupos sulfhidrilos causan reducción significativa en la actividad del bronopol. Es incompatible con tiosulfato de sodio, metabisulfito de sodio y aluminio (EPA, 1995).

#### **IV Anestésicos**

**Generalidades:** Los anestésicos son usados en acuicultura, para la inmovilización de salmónidos reproductores durante la liberación de huevos y espermios. También son usados para sedar y calmar animales durante su transporte. Los anestésicos son empleados a dosis muy bajas, por lo que su uso limitado en acuicultura no presenta un riesgo medio ambiental, pero puede haber riesgos a los usuarios (GESAMP, 1997).

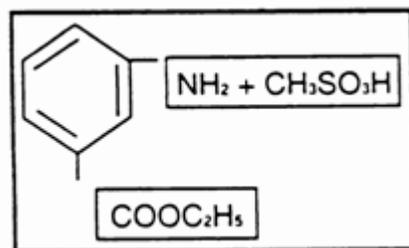
**Mecanismo de acción:** Los anestésicos locales deprimen la propagación de los potenciales de acción en las fibras nerviosas, porque bloquean la entrada de sodio a través de la membrana en respuesta a la despolarización nerviosa. Es decir, bloquean canales de sodio dependiente de voltaje. El sitio de fijación para anestésicos locales, está situado en la porción interna de la región transmembrana del canal y la forma no

ionizada del anestésico actúa como vehículo transportador para atravesar la fase lipídica de la membrana neuronal. Una vez que la molécula de anestésico se halla en el interior del canal, la forma ionizada es la responsable de la interacción con el receptor y, por lo tanto, de la actividad farmacológica. A nivel electrofisiológico, los anestésicos locales no modifican el potencial de reposo, sino que disminuyen la velocidad de despolarización y, por lo tanto, la velocidad de conducción; al bloquear el canal en su forma inactiva, alargando el período refractario. Como consecuencia, el número de potenciales de acción que el nervio puede transmitir por unidad de tiempo, va disminuyendo a medida que aumenta la concentración de anestésico, hasta que el bloqueo es completo y el nervio es incapaz de despolarizarse. La interacción del anestésico local con el canal es reversible y termina cuando su concentración cae por debajo de un nivel crítico (Florez et al, 1997).

**Tolerancia:** Se ha observado, un ligero aumento en la tolerancia en peces, a repetidos tratamientos con tricaína, para lo cual se propone un aumento en la actividad de enzimas que degradan la sustancia (EMEA, 1999c).

**1.- Tricaína (MS-222):** Anestésico muy soluble en agua, es absorbido velozmente a través de las branquias, y está destinado a la inmovilización de los peces. Actúa interfiriendo en la actividad del sistema nervioso con la sinapsis. Es efectivo en agua dulce como en agua de mar. Se emplea por inmersión en dosis de 15 a 330 mg/L por un tiempo de exposición de 10 minutos (Guandalini, 2003).

### Estructura química



**Relación estructura actividad:** la tricaína posee un grupo hidrofílico, correspondiente a una amina, y un residuo aromático hidrofóbico, separados por una cadena alquilo. Además, posee un grupo etil, unido al grupo éster, que se encuentra enlazado al ácido benzoico. A diferencia de los demás anestésicos locales, tricaína, no presenta grupo amida (EMEA, 1999c).

### **Características farmacocinéticas**

**Absorción:** Es rápidamente absorbido, a través de las branquias, debido a su alta lipofilia (EMEA, 1999c). Tricaína se distribuye al sistema nervioso central, debido a su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica. Siendo detectada en cerebro luego de un minuto de administrado endovenosamente. Se acumula también en tejido ventricular causando una disminución de la función cardiovascular, disminución del flujo de sangre en las branquias y disminución del consumo de oxígeno (EMEA, 1999c).

**Biotransformación:** La tricaína es rápidamente metabolizada en el hígado y, en menor proporción, en riñones, sangre y músculo. La conjugación y la hidrólisis son las principales vías metabólicas. Los principales productos son acetil-conjugados de etil *m*-aminobenzoato y ácido *m*-benzoico. La hidrólisis, con la producción del ácido libre varía entre las especies. No se han identificado metabolitos de tricaína farmacológicamente activos (EMEA, 1999c). La vida media de eliminación, en músculo de salmones, es de 70 minutos en agua fresca (EMEA, 1999c). El tiempo para alcanzar concentración máxima en suero es menor a 5 minutos (EMEA, 1999c).

**Excreción:** En salmones, el epitelio de las branquias, es la principal vía de excreción de tricaína, acetil tricaína y otros metabolitos no polares. Los productos polares, son rápidamente excretados, principalmente, por vía renal. En trucha arcoiris la excreción de tricaína, tras una dosis inyectada, es en un 21% renal, y los acetil derivados corresponden a un 77 a un 96% de los productos eliminados (EMEA, 1999c). La concentración del compuesto en los tejidos disminuye a cero dentro de 24 horas (Bowser, 2001).

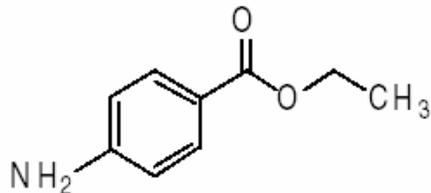
**Precauciones:** El compuesto es tóxico después de una exposición prolongada a la luz solar. La solución ácida debe ser tamponada a pH neutro (aproximadamente 7.0). Algunos tampones adecuados son imidazol, fosfato hidrógeno de sodio e hidróxido de sodio (ULAM, 1999).

**Efectos adversos:** Entre los efectos adversos reportados se incluyen hipoxia, hipercapnia, hiperglicemia y aumento de los niveles de lactato en sangre. Tricaína también ha mostrado aumentar la velocidad de los latidos del corazón, seguido de una prolongada bradicardia. Estudios *in vitro*, usando ventrículo de trucha arcoiris, han mostrado que esto puede deberse a un efecto depresor de la tricaína sobre el corazón. Sin embargo, otros sugieren que los efectos cardiovasculares *in vivo*, son mínimos (Burka et al, 1997).

La tricaína, prácticamente no altera las concentraciones de adrenalina en el plasma hasta el estado II de anestesia, pero las concentraciones aumentan cuando se alcanza el estado III (Burka et al, 1997). Durante estados de anestesia profunda, se han observado hipoxia severa y acidosis metabólica. Sin embargo, dosis letales altas (200 mg/L) de tricaína, no provocan cambios en los niveles sanguíneos de cortisol y glucosa, en comparación con dosis menores (Burka et al, 1997). El margen entre dosis efectiva y dosis tóxica es estrecho (Burka et al, 1997).

**2.- Benzocaína:** Para aminobenzoato de etilo es un anestésico que posee el mismo mecanismo de acción que tricaína. La benzocaína es 250 veces menos soluble en agua que la tricaina, siendo soluble en etanol, en acetona y propilenglicol, los cuales son irritantes para los peces. Se administra por inmersión a concentraciones de 10 a 30 mg/Lt por un periodo de exposición de 10 minutos (Guandalini, 2003).

## Estructura química



**Relación estructura actividad:** La molécula de benzocaína está estructurada en un plano y constituida por un anillo aromático y una amina primaria, separados por una cadena intermedia con un enlace de tipo éster. El anillo aromático confiere lipofilia a esa porción de la molécula. La fracción no ionizada atraviesa las vainas lipófilas que cubren el nervio y es responsable del acceso de la molécula hasta la membrana axonal, pero la forma activa es el catión cargado positivamente (Florez et al, 1997).

## Características farmacocinéticas

**Absorción:** La benzocaína se absorbe rápidamente (Guandalini, 2003). Luego de una administración intravenosa, en trucha arcoiris, la benzocaína se distribuye rápidamente. El volumen de distribución tiende a aumentar con la temperatura ( $2369 \pm 678$  mL/Kg a una temperatura del agua de  $6^\circ\text{C}$  y  $3260 \pm 1182$  mL/Kg a  $18^\circ\text{C}$ ). (Stehly et al, 1998)

**Biotransformación:** En trucha arcoiris, la benzocaína es eliminada por las branquias y las vías urinarias. Los productos de eliminación branquial son benzocaína sin metabolizar, metabolitos N-acetilados, mientras que los productos urinarios son el ácido paraaminobenzoico, benzocaína N-acetilada, ácido paraaminobenzoico N-acetilado y benzocaína sin metabolizar (Stehly et al, 1998).

La vida media no tiene diferencias significativas con la temperatura ( $60.8 \pm 30.3$  minutos, a una temperatura del agua de  $6^\circ\text{C}$  y  $35.9 \pm 13.0$  min a  $12^\circ\text{C}$ ) (Stehly et al, 1998). En trucha arcoiris, luego de una administración de baño medicado, a una concentración de benzocaína de 1 mg/L, por 4 horas, la concentración máxima en suero

se alcanza a los 240 minutos de comenzado el tratamiento, y es de  $1538 \pm 140$  ng/mL,  $1463 \pm 341$  ng/mL, y  $1224 \pm 127$  ng/mL, a una temperatura del agua de  $6^\circ\text{C}$ ,  $12^\circ\text{C}$  y  $18^\circ\text{C}$ , respectivamente (Stehly et al, 1998). El tiempo para alcanzar concentración máxima en suero es de 240 minutos, luego de su exposición en baño medicado, con una concentración de benzocaína de 1 mg/L, por 4 horas (Stehly et al, 1998).

**Tasa de eliminación:** En trucha arcoiris es de  $581 \pm 179$  mL/min/Kg a una temperatura del agua de  $6^\circ\text{C}$  y  $1154 \pm 447$  mL/min/Kg a  $18^\circ\text{C}$ , luego de su exposición en baño medicado, con una concentración de benzocaína de 1 mg/L, por 4 horas (Stehly et al, 1998). La tasa de eliminación es de  $15.2 \pm 4.1$  mL/min/Kg, a una temperatura del agua de  $6^\circ\text{C}$  y  $22.3 \pm 4.2$  mL/min/Kg a  $18^\circ\text{C}$ , luego de su exposición en baño medicado, con una concentración de benzocaína de 1 mg/L, por 4 horas. La tasa de eliminación aumenta con el aumento de la temperatura (Stehly et al, 1998).

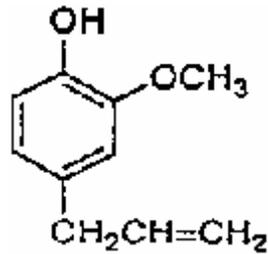
En trucha arcoiris la eliminación de la benzocaína por branquias y vías urinarias, ocurre rápidamente y su velocidad aumenta con la temperatura (Stehly et al, 1998).

**Observaciones:** El margen de seguridad de benzocaína es estrecho, observándose muerte después de la exposición a 30 mg/L, por 25 minutos (Burka et al, 1997). En trucha arcoiris, los residuos de benzocaína son altos inmediatamente después de la exposición al fármaco, pero declinan rápidamente cuando los peces son trasladados a agua libre del fármaco (Burka et al, 1997).

**3.- Eugenol:** Es el principal ingrediente del clavo de olor y experimentalmente ha demostrado ser más potente que el 2-fenoxietanol. Estudios realizados en peces requieren concentraciones de  $2,35 \times 10^{-4}$  mol/L para producir adormecimiento en menos de dos minutos. Para producir el mismo efecto se requieren  $4 \times 10^{-3}$  mol/L de 2-fenoxietanol. Datos obtenidos de la especie *Bidyanus bidyanus*, muestran que la temperatura del agua influye en la acumulación del eugenol. En dosis bajas la temperatura no influye en la cantidad del fármaco acumulada, sin embargo a dosis altas (50mg/L) se acumula cuando la temperatura del agua es alta. Se observa que

independientemente de la temperatura y el tratamiento los residuos de eugenol fueron eliminados a niveles más bajos de los niveles detectados en todos los peces de la muestra después de 48 horas (Kildea et al, 2004).

### Estructura química



### Características farmacocinéticas

**Tiempo de evacuación:** En perca plateada (*Bidyanus bidyanus*), expuesta a concentraciones de 15mg/L de iso-eugenol, el tiempo para alcanzar niveles no detectables del fármaco en tejido del pez fue de 6 horas, a temperaturas de  $25.1 \pm 1.1$  °C, mientras que cuando las temperaturas del medio fueron de  $13.2 \pm 0.8$  °C, se requirieron 12 horas (Kildea et al, 2004).

**Observaciones:** Se ha reportado que AQUÍ-S, disminuye el estrés, previene en los tejidos el aumento de los niveles de lactato, lo que favorece la calidad de la carne, y alarga las expectativas de vida de los peces en los estanques donde son criados (Burka et al, 1997). AQUÍ-S actúa rápidamente sedando los peces hasta que estos puedan ser fácilmente manipulables y a la vez el estado de sedación es rápidamente reversible (Burka et al, 1997).

## V DESINFECTANTES

### 1. Amonios cuaternarios

Los amonios cuaternarios son ampliamente usados en acuicultura, principalmente en cultivos de peces y criaderos de crustáceos. También son usados para la esterilización química de sitios y equipamientos, durante los ciclos de producción y, en algunos casos, para tratar enfermedades (GESAMP, 1997).

Los compuestos de amonio cuaternario son surfactantes catiónicos con actividad detergente y antibacteriana. Son recomendados para ser usados como bactericidas y fungicidas en criaderos de crustáceos (GESAMP, 1997).

El cloruro de benzalconio, es una mezcla de amonios cuaternarios que poseen un grupo alquil de 8 a 18 carbonos, es usado como antiséptico en medicina veterinaria para desinfectar previamente superficies donde son realizadas cirugías. En acuicultura, comúnmente es usado en baño para el tratamiento de la enfermedad bacteriana de las agallas en los salmones (Burka et al, 1997).

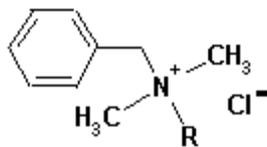
**Mecanismo de acción:** Los compuestos de amonio cuaternario se unen irreversiblemente a los fosfolípidos y proteínas de las membranas celulares, alterando la permeabilidad. La actividad antimicrobiana de estos compuestos, está relacionada con la lipofilia que le otorga el largo de la cadena alquil, la cual es crítica entre  $C_{12}$  y  $C_{16}$ , tanto en bacterias Gram positivas como en bacterias Gram negativas. Poseen menos capacidad inhibitoria sobre *Pseudomonas spp* que sobre *Bacillus spp*, debido a la presencia de lipoproteínas y lipopolisacáridos en la membrana externa al peptidoglicano de estas bacterias. En *Pseudomonas spp*, un contenido más alto de fosfolípidos y lípidos neutros, incrementa la resistencia hacia estos compuestos. En las bacterias Gram positivas, los compuestos de amonio cuaternario se unen a las proteínas de la pared celular y son capaces de penetrar y destruir la membrana. Se puede observar una

absorción uniforme de estos compuestos en las bacterias Gram positivas y Gram negativas, resultando en un incremento en la permeabilidad y por lo tanto en una pérdida en la viabilidad de la bacteria (Rodríguez, 1999).

**Expresión bioquímica de la resistencia:** Un mayor contenido de fosfolípidos y lípidos, en bacterias gram negativas, aumenta la resistencia hacia estos compuestos, al dificultar su acceso a la membrana celular (Rodríguez, 1999).

## 1.a CLORURO DE BENZALCONIO

### Estructura química



**Espectro:** El cloruro de benzalconio posee amplio espectro. Con actividad más marcada contra bacterias Gram- positivas que Gram-negativas y mínima contra endosporas y ácidos grasos bacterianos (Vemuri, 1994). El cloruro de benzalconio es usado como desinfectante y antiséptico en el tratamiento de infecciones bacterianas externas y como surfactante para remover el mucus desde la superficie del pez que contiene parásitos y bacterias (Noga, 2000). Inhibe el crecimiento bacteriano en el mucus de las agallas, y también posee acción detergente que ayuda a retirar el mucus de las agallas, lo que mejora el flujo de oxígeno (Burka et al, 1997). En la acuicultura se usa en el tratamiento de la enfermedad bacteriana de las agallas y como desinfectante para las ovas en incubación. Resulta eficaz, antes de la infestación con protozoos y es empleado como bactericida y antimicótico en el cultivo de crustáceos (Guandalini, 2003).

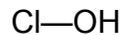
**Relación estructura actividad:** La actividad antimicrobiana de cloruro de benzalconio es significativamente dependiente del radical alquilo. (Vemuri, 1994)

**Observaciones:** El cloruro de benzalconio es higroscópico y puede ser afectado por la luz, aire y metales. La eficacia y toxicidad del cloruro de benzalconio depende del pH y la dureza del agua. En trucha arcoiris, el cloruro de benzalconio, provoca lesiones en las agallas, a dosis mínimas sugeridas en los tratamientos. Además, el cloruro de benzalconio posee un estrecho margen de seguridad (Burka et al, 1997).

## 2.- Compuestos Halogenados

### 2.a HIPOCLORITO

**Estructura química:**



**Propiedades fisicoquímicas:** El hipoclorito es un líquido de color verde a amarillo. En solución al 5 % su punto de fusión es a  $-6\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se descompone por encima de los  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Es soluble en agua y reacciona con muchos solventes orgánicos. Generalmente, se vende en soluciones que contienen hipoclorito de sodio en concentraciones del 5 al 15 % en agua, con 0.25 a 0.35 % de hidróxido de sodio y 0.5 a 1.5 % de cloruro de sodio y existen soluciones de hasta un 40 %. Las soluciones de hipoclorito de sodio se descomponen lentamente y la temperatura (por encima de los  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) y la luz aceleran su descomposición. Las soluciones de hipoclorito de sodio son incompatibles con compuestos nitrogenados (ej. Amonio, urea, animas, isocianuratos) ya que se pueden formar cloraminas reactivas. Cuando el hipoclorito está en exceso se forma gas nitrógeno. Las soluciones de hipoclorito son corrosivas para muchos metales (IPCS, 1998).

**Mecanismo de acción:** En agua, el hipoclorito de sodio se ioniza para producir el ión  $\text{Na}^+$  y el ión hipoclorito ( $\text{OCl}^-$ ), los cuales están en equilibrio con el ácido hipocloroso. Entre pH 4 y 7 el cloro existe predominantemente como ácido hipocloroso ( $\text{HClO}$ ),

mientras que sobre pH 9 predomina el ión hipoclorito ( $\text{OCl}^-$ ). El ácido hipocloroso ha sido considerado, el responsable de la inactivación bacteriana, ya que el ión hipoclorito tiene un mínimo efecto comparado al ácido hipocloroso no ionizado. Esto se correlaciona con la observación de que la actividad de los compuestos liberadores de cloro es mayor cuando el porcentaje de ácido hipocloroso es alto. Se ha observado, que el ácido hipocloroso interrumpe la fosforilación oxidativa y otras actividades asociadas a la membrana bacteriana (McDonnell and Russell, 1999).

**Información toxicológica:** El hipoclorito de sodio es tóxico para los organismos acuáticos. Las soluciones de hipoclorito de sodio y gas cloro son corrosivas causando necrosis en los tejidos (IPCS, 1998).

**Precauciones:** Se debe evitar la formación de niebla del producto, se debe manipular en lugares con ventilación, extracción localizada o protección respiratoria. Para proteger la piel utilizar guantes y traje de protección (IPCS, 1998). Debe mantenerse separado de ácidos y sustancias incompatibles. Mantener en un lugar fresco y oscuro (IPCS, 1998).

## 2.b ÁCIDO CLORHÍDRICO

**Estructura química:**



**Propiedades fisicoquímicas:** El ácido clorhídrico es un gas no inflamable, incoloro, corrosivo de olor acre. La solución de ácido clorhídrico (también conocida como ácido muriático) se refiere a las soluciones del gas cloruro de hidrógeno en agua. Como todos los ácidos fuertes, el cloruro de hidrógeno está completamente disociado en agua. Es el ión hidrógeno el responsable de las características ácidas de las soluciones acuosas del ácido clorhídrico (EPA, 1995a).

**Toxicidad aguda:** El ácido clorhídrico es un ácido fuerte. Es una sustancia corrosiva

para todos los tejidos humanos y animales. La extensión del daño dependerá de la concentración y de la duración de la exposición. Es letal para los peces a partir de concentraciones de 25 mg/L (MSDS, 2003).

**Toxicidad crónica:** La EPA no ha identificado alguna evidencia que indique que la exposición crónica a bajas dosis para presentaciones que no sean en aerosol de ácido clorhídrico en los alimentos o el agua produzca efectos adversos a la salud. La exposición crónica a soluciones más concentradas (pH más bajo), pueden afectar el metabolismo, crecimiento, estado nutricional y producir letalidad. Estos efectos son dependientes del pH (EPA, 1995a).

**Información medioambiental:** El rango de pH de 6.5 a 9.0 corresponde a los Criterios de la Calidad del Agua de la EPA para los organismos de agua dulce. Los datos disponibles indican, para las presentaciones de ácido clorhídrico que no sean en aerosol, que puede producir efectos agudos en los organismos acuáticos de agua dulce por debajo del pH 5. La exposición crónica al ácido clorhídrico resultó en un comportamiento anormal y deformidad en los peces a pH 4.5 y 5.2, pero no a pH 5.9. A valores de pH menores a 5.9 se notó una reducción en la producción é incubación de huevos. El ácido clorhídrico no es un químico persistente, ya que es una sustancia muy hidrofílica y soluble en agua, por lo tanto, no es esperable que se produzca bioconcentración o bioacumulación (EPA, 1995a).

### **3.- Iodóforos**

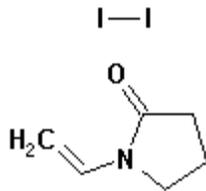
Aunque menos reactivo que el cloro, el yodo es un bactericida, fungicida, virucida y esporicida rápido. No obstante, las soluciones acuosas y alcohólicas (tinturas) de yodo han sido usadas por más de 150 años como antisépticos, sin embargo, causan irritación y manchan las superficies donde son utilizadas. Además, las soluciones acuosas son inestables, y al menos siete formas de yodo están presentes en un complejo equilibrio, con el yodo molecular ( $I_2$ ) como el principal responsable de la actividad antimicrobiana

(McDonnell and Russell, 1999). Estos problemas han llevado al desarrollo de los iodóforos que son transportadores de yodo o agentes liberadores de yodo. El iodóforo más ampliamente usado es la povidona yodada como antiséptico y desinfectante. Los iodóforos son complejos de yodo y un agente solubilizante o carrier, el cual actúa como reservorio de yodo libre. Aunque la actividad germicida se mantiene, se considera que los iodóforos son menos activos contra ciertos hongos y esporas que las tinturas (McDonnell and Russell, 1999).

**Mecanismo de acción:** La acción antimicrobiana del yodo es rápida, aún en bajas concentraciones, pero el mecanismo exacto de acción es desconocido (McDonnell and Russell, 1999). El yodo penetra rápidamente en los microorganismos y ataca proteínas (en particular, aquellas que tengan grupos libres de los aminoácidos cisteína y metionina), nucleótidos y ácidos grasos, lo que culmina con la muerte celular (McDonnell and Russell, 1999).

### 3.a Povidona yodada

#### Estructura química



**Características fisicoquímicas:** Los preparados de povidona yodada son usados ampliamente en la industria acuícola como un desinfectante general para los utensilios y como un fármaco cuando es usado para la desinfección de ovas. Existen presentaciones que son utilizadas al concentraciones de 25 a 50 ppm para desinfección general y a 100 ppm por 10 minutos como un desinfectante externo de ovas, ó por una hora para desinfección interna y externa de las ovas durante el endurecimiento del agua (Meyers, 2003).

## ÁCIDO PERACÉTICO

### Estructura química:



**Características químicas:** El ácido peracético se considera más potente que el peróxido de hidrógeno, con un amplio espectro de actividad antimicrobiana y es eficaz contra bacterias Gram positivas y Gram negativas (King, 2001), y además es esporicida, virucida y fungicida a bajas concentraciones (< 0.3%) (McDonnell and Russell, 1999; King, 2001). Se descompone a productos seguros, ácido acético y oxígeno, pero tiene la ventaja de no sufrir la acción enzimática de las peroxidasas, a diferencia del agua oxigenada, y su actividad se ve menos afectada por presencia de material orgánico que otros antisépticos oxidantes (McDonnell and Russell, 1999; King, 2001). La temperatura y el pH son factores importantes para su efectividad bactericida (King, 2001). El pH determina el grado de disociación del ácido peracético y, consecuentemente, la concentración de la especie activas no disociadas. El ácido peracético es efectivo en un amplio rango de pH, sin embargo la actividad antimicrobiana óptima ocurre en un medio ácido y la actividad va disminuyendo cuando el pH es mayor al rango 7 a 8 (King, 2001).

**Mecanismo de acción:** Se considera un peróxido orgánico porque contiene al menos un par de átomos de oxígeno unidos por un enlace covalente simple (King, 2001). El enlace simple entre los átomos de oxígeno se descompone para formar radicales libres. Estos radicales libres tienen la capacidad oxidativa para romper los puentes sulfidrilo y sulfuro en las proteínas de las células (King, 2001). El ácido peracético también destruye la pared celular de las bacterias, lo cual lleva a alteraciones de la función osmótica de la membrana celular y la oxidación de las enzimas dañando las vías bioquímicas celulares. La destrucción de la célula bacteriana por el ácido peracético ocurre por tres mecanismos diferentes: (1) denaturación de las proteínas celulares e interrupción del transporte celular, (2) inactivación de las enzimas necesarias para el metabolismo celular, y (3) destrucción de las membranas celulares y su permeabilidad (King, 2001).

**Usos:** En 1986, la FDA incluyó el uso de las soluciones de ácido peracético para la sanitización de superficies de contacto con los alimentos en plantas de procesadoras de alimentos. Los productos de descomposición son considerados no tóxicos cuando son introducidos a los alimentos o al medio ambiente y no afectan adversamente los sistemas de tratamientos de aguas servidas (King, 2001). El ácido peracético es usado en sistemas acuícolas, sin embargo la descomposición de los productos del ácido peracético, ácido acético y peróxido de hidrógeno son usados como tratamientos alternativos para parásitos externos en peces (King, 2001).

**Información medioambiental:** El ácido peracético ha sido usado en el tratamiento de aguas servidas urbanas con el objeto de garantizar la calidad microbiológica del medio ambiente acuático en el cual el agua tratada sería enviada (King, 2001).

## **OBJETIVO N°2a**

Estimar la cantidad, volumen y procedencia de los fármacos y desinfectantes utilizados por la industria acuicultora nacional.

### **2.1.a ANTECEDENTES**

#### **Fármacos**

El consumo de fármacos por parte de la industria acuícola es un tema de preocupación para la mayoría de los países. Sin embargo, a la fecha Noruega es el único país que mantiene desde principios de los años 1980's, registros estadísticos anuales del consumo de fármacos por parte de la industria del salmón (Horsberg, 2004).

En Chile hasta ahora no existe información oficial acerca de los volúmenes de antimicrobianos utilizados por la acuicultura nacional. De acuerdo a la regulación actual, los fármacos utilizados por la industria del salmón en Chile deben ser prescritos por un medico veterinario, el cual a través de receta veterinaria realiza el pedido de medicamento. La receta veterinaria es almacenada por la planta de alimento, sin que exista obligación de remitir copia de esta prescripción a la autoridad oficial (Sernapesca, comunicación personal). Al no existir información oficial, solamente se tienen datos estimados, no oficiales, formulados por algunos de los actores de la industria (laboratorios farmacéuticos). Es así que se ha señalado en diferentes medios de difusión, que para el año 1999 los niveles de antibióticos usados por la industria del salmón fueron del orden de las 90 toneladas de droga pura (Intrafish, 2003), lo que no coincide con la información reportada por unos de los laboratorios de diagnóstico de enfermedades de peces en Chile, cuyas cifras son del orden de los 200 gr de producto activo por tonelada de salmón cosechada para ese mismo año.

Cada vez que una partida de un fármaco para uso en medicina veterinaria es importada

al país, el SAG debe autorizar su uso y disposición. Por lo tanto, la cantidad importada para un fármaco determinado debiera ser coherente con la cantidad autorizada para uso y disposición por el SAG. El Servicio Nacional de Aduanas mantiene registros de las importaciones, a la cual se accede a través del código arancelario ó glosa (Tabla N° 29) con el cual el fármaco ingresa al país. De las autorizaciones de Disposición y Uso del SAG se obtiene el número de registro, nombre del producto (genérico y/o comercial), cantidad importada y destino.

A diferencia de lo que ocurre en Chile, la industria Noruega a través del Directorate of Fisheries ha establecido un sistema de control obligado para recopilar información acerca del suministro de los diferentes compuestos terapéuticos en la acuicultura, involucrando a veterinarios, laboratorios farmacéuticos y fábricas de alimento que participan en la prescripción y distribución de estos productos, lo que le ha permitido llevar un registro estricto de los diferentes fármacos usados anualmente por su industria acuícola. Por otra parte y como una forma de corroborar que la información entregada es fidedigna y que las formas de capturar la información son las más adecuadas, se realizan evaluaciones periódicas de los programas de vigilancia para los fármacos usados por la industria acuícola (Bangen et al. 1994; Grave et al. 1999<sup>b</sup>).

En 1987, un total de 48.570 kg de antimicrobianos fueron utilizados en Noruega para combatir enfermedades infecciosas en salmón del Atlántico y trucha arcoiris, lo que significó que se llegará a la cifra de 801 gramos de ingrediente activo utilizado por tonelada de salmón cosechado (Tabla N° 14). Desde principios de los años 1990's y hasta la fecha, el uso de antimicrobianos ha mostrado un claro descenso, registrándose al año 2000 un total de 699 kg. (Grave et al., 1996; Horsberg, 2004). La razón de este importante descenso fue el uso de vacunas contra las enfermedades bacterianas presentes. Los volúmenes de antibacterianos y antiparasitarios utilizados para el año 2001 se observan en la Tabla N° 15.

**Tabla N° 14:** Registro de antibióticos utilizados por la acuicultura Noruega en el período 1987-1996 (Grave et al., 1996; Grave et al, 1999<sup>b</sup>)

<b>Año</b>	<b>Kg antibiótico</b>	<b>Ton. peces</b>	<b>Kg / ton. peces</b>
1987	48.570	60.000	0,801
1988	32.470	100.000	0,325
1989	19.350	145.000	0,133
1990	37.432	165.000	0,227
1991	26.667	160.700	0,166
1992	27.485	147.929	0,186
1993	6.066	173.367	0,035
1994	1.396	218.156	0,006
1995	3.116	277.220	0,011
1996	1.037	321.339	0,003

**Tabla N° 15:** Registro de agentes terapéuticos utilizados por la acuicultura Noruega en el 2001 (Lunestad, 2002).

<b>Producto</b>	<b>Cantidad de ingrediente activo (kg)</b>
<b>Antibacterianos</b>	
Acido oxolínico	405 kg
Florfenicol:	100 kg
Sulfadiazina-trimetropin:	20 kg
Flumequina:	7 kg
Oxitetraciclina:	1 kg
<b>Antiparasitarios</b>	
Cis-cipermetrina	64 kg
Deltametrina	20 kg
Teclubenzurona	22 kg
Emamectina	13 kg
Fenbendazole	1 kg
Praziquantel	95 kg
Bronopol	361 kg
Verde de malaquita	2 kg

## Desinfectantes

Al igual que con los fármacos, no existe información disponible de los volúmenes de desinfectantes utilizados por la industria acuícola nacional. Los desinfectantes no solamente son usados en las actividades de la acuicultura, también son utilizados en plantas de proceso e industrias del alimento entre otras, por lo que es muy difícil llegar a determinar exactamente los volúmenes utilizados directamente en la acuicultura.

En el caso de Noruega, por ser los desinfectantes utilizados como profilaxis (prevención) en la desinfección de equipos, maniluvios, pediluvios, etc., no requieren de la prescripción veterinaria y no son registrados en la base de datos que mantiene el Directorate of Fisheries (Lunestad, comunicación personal).

## Anestésicos

Los anestésicos son empleados en conexión con el manejo rutinario de los peces (muestreos), incluyendo los procesos de vacunación. Al igual que para los otros productos químicos, no se tiene registro de los volúmenes de anestésicos usados en la acuicultura nacional. Sin embargo, al igual que para Noruega (Tabla N° 16), se sospecha que los volúmenes de anestésicos se han incrementado en los últimos años debido al incremento en las prácticas de vacunación. De acuerdo a las cifras manejadas para el 2002, se señala que el volumen de vacunas vendidas en Chile, solamente para la especie salmón del Atlántico, fue del orden de los 120 millones de dosis (Alpharma, comunicación personal).

**Tabla N° 16:** Volúmenes anestésicos usados en Noruega en el 2001 (Lunestad, 2002).

Producto	Cantidad en droga pura (kg)
Benzocaina	511 kg
Metacaina	545 kg

## **MOLUSCOS**

Al igual que para los peces, no se tienen registros de los volúmenes de antimicrobianos utilizados en el cultivo de moluscos en Chile, solo se cuenta con un reporte en el cual se señala que el 33% de los hatcheries de ostiones usan antibióticos de manera rutinaria y que un 44% de ellos lo usan esporádicamente (Abarca, 2001)

### **2.2.a DESARROLLO METODOLOGICO**

Para el cumplimiento del objetivo específico N°2, se recabó la información estadística con base en los resultados entregados por las encuestas dirigidas a todos los actores identificados al cumplir el objetivo N°1.

Las encuestas se diseñaron de acuerdo a una estructura cerrada de preguntas y respuestas para las unidades de investigación. Esas unidades de investigación correspondieron a personas, empresas cultivadoras, laboratorios farmacéuticos, plantas fabricadoras de alimento, empresas de servicios de desinfección y empresas de servicios de vacunación. Lo anterior tratando de cubrir todo el universo de los actores involucrados en la distribución, venta y usuarios de los productos químicos aplicados a la acuicultura Chilena.

La información colectada a través de las encuestas aplicadas a los laboratorios farmacéuticos, fue cruzada con la información obtenida de las estadísticas de importación registrada en el Servicio Nacional de Aduanas. Lo planteado anteriormente se realizó mediante la revisión sistemática de cada uno de los productos que se importan al país. Para tal efecto, se accedió a la base de datos del Servicio Nacional de Aduanas entre los años 2000 y 2003, donde se obtuvo la información de acuerdo al nombre del principio activo del producto. Posteriormente, se obtuvieron los códigos arancelarios (glosa) para cada producto farmacéutico utilizado por la acuicultura nacional (Tabla N° 29).

Para conocer los volúmenes de fármacos utilizados por la industria acuícola en Chile, se incluyó:

**Plantas de alimento (Encuesta N°2):** Las cuales mantienen registros de la información emitida en las prescripciones médicas que acompañan a la orden de compra. Por lo tanto, las plantas de alimento debieran manejar la siguiente información:

- diversidad de drogas suministradas oralmente vía alimento
- cantidad de droga pura por kilo de alimento procesado
- volúmenes de alimento medicado producidos anualmente por especie y por fase de cultivo (agua dulce/ mar)

La encuesta se enviaron a las 5 plantas comercializadoras de alimento existentes en Chile: Alitec; Biomar; Ewos; Salmofood y Skretting. Además se incluyeron las plantas de alimento pertenecientes a las empresas Salmones Antártica y Cultivos Marinos Chiloé, de tal forma cubrir todo el universo de alimento medicado en Chile. La información solicitada fue la siguiente:

- tipos de productos farmacéuticos sometidos a proceso
- volumen de droga pura procesada por año, por fase de cultivo y por Región
- volumen de producción de alimento anual por fase de cultivo (agua dulce/ mar)
- volumen de alimento medicado anual procesado por fase de cultivo (agua dulce/ mar)

De acuerdo a lo conversado con las plantas de alimento, éstas manejan toda la información referente a los alimentos medicados, sin embargo no están obligadas a reportar esta información a la Autoridad Oficial, a diferencia de lo que ocurre en Noruega, donde las plantas de alimento están obligadas a informarle al Norwegian Government Fish Inspection Quality Control Service (NFCS) los volúmenes de droga procesadas a través de esta vía (Grave et al., 1990; Grave et al., 1999<sup>b</sup>; Lunestad, 2002). Las plantas de alimento en Chile solo cumplen con informarle al SAG de que los

productos farmacéuticos empleados están registrados para uso veterinario (Comunicación personal Sernapesca).

**Empresas cultivadoras:** Para complementar y cruzar la información obtenida de las encuestas N°1 y N°2, se diseñaron encuestas diferenciadas por especie cultivada y fase de producción. Para los salmónidos se diseñaron encuestas dirigidas a:

- Pisciculturas (Encuesta N°3)
- Centros crianza de smolts (lagos/ estuarios) (Encuesta N°4)
- Centros de engorda (mar/ estuarios) (Encuesta; N° 5)

También se diseñaron encuestas para:

- Empresas cultivadoras de Turbot (Encuesta N° 6)
- Empresas cultivadoras de Esturión (Encuesta N°7)
- Empresas cultivadoras de Ostión (Encuesta N°8)
- Empresas cultivadoras de Abalón (Encuesta N° 9)

Previo a la aplicación de las encuestas se realizó un catastro de las empresas, diferenciando por especie cultivada y por Región donde se realizan los cultivos (Anexo IV). Esto referido a salmónidos; moluscos (abalones y ostiones) y otros peces (turbot, lenguado, catfish, esturión). De esta forma se busca diferenciar los volúmenes de productos químicos utilizados en las diferentes fases de cultivo.

Para fármacos se consultó:

- producto comercial
- principio activo (droga)
- dosis aplicada
- periodo del tratamiento
- volúmenes suministrados
- vía de aplicación.

Para desinfectantes se consultó:

- tipos de desinfectantes usados
- volumen utilizado por producto

Para anestésicos se consultó:

- producto comercial
- dosis aplicada
- volúmenes usados

**Empresas de Servicios de Vacunación (Encuesta N°10):** Se realizó un catastro de las empresas que prestan servicios de vacunación. La información solicitada correspondió a los tipos y volúmenes de anestésicos y desinfectantes usados por año y por Región.

**Empresas de Servicios de Desinfección (Encuesta N°11):** Se realizó un catastro de las empresas que prestan servicios de desinfección. La información solicitada correspondió a los tipos y volúmenes de desinfectantes usados por año y por Región.

### **Estimación de los volúmenes de químicos**

Para calcular el volumen total anual de principio activo para cada químico utilizado por la acuicultura Chilena se determinó obtener la información a partir de la igualdad que debiera existir al cotejar las cifras entregadas por cada uno de los actores involucrados en el proceso productivo, lo anterior en quimioterápicos, desinfectante y anti-incrustante. De tal forma verificar mediante igualdad y diferencias las reales cifras utilizadas por la industria acuicola en el período de estudio (1999 – 2003).

La recopilación de la información fue planteada para 5 años, de tal forma poder estimar tendencias en el uso de fármacos.

**a.- Quimioterápicos:** Para el caso de los salmónidos, en la fase de producción en agua dulce, se planeó extraer la información directamente de los propios usuarios (cultivadores), para luego cotejarla con la información proporcionada por los laboratorios farmacéuticos. Para la fase de producción en el mar, la información debería ser extraída directamente de las plantas de alimento, las que manejan toda la información de los tratamientos suministrados vía oral (mezclados en el alimento), complementada con los medicamentos suministrados en forma inyectable o aplicados por baño, información que debería ser proporcionada por los propios usuarios (empresas de cultivos). Esta información además sería cotejada con la información proporcionada por los laboratorios farmacéuticos.

Para el caso de las otras especies de cultivos, el volumen de químicos utilizados se solicitó directamente a los cultivadores o usuarios. La ecuación diseñada para los quimioterápicos es la siguiente:

Quimioterápicos,  $(\theta) = Q$  producto usado en agua dulce  $(\theta_\delta)$  +  $Q$  producto usado en mar  $(\theta_\mu) = Q$  producto comercializado al año por Laboratorios Farmacéuticos  $(\theta_\phi)$ .

**b.- Anestésicos:** Para el caso de los salmónidos, en la fase de producción en agua dulce, se decidió que la información debía ser extraída de los propios usuarios (cultivadores) y complementada con la información proporcionada por las empresas de vacunación, la cual debía ser cotejada con la información proporcionada por los laboratorios farmacéuticos. Para la fase de producción en el mar, la información debe ser extraída de las empresas cultivadoras y cotejada con los laboratorios farmacéuticos distribuidores. La ecuación diseñada para los anestésicos es:

Anestésicos  $\alpha = Q$  anestésico usado en agua dulce  $(\alpha_\delta)$  +  $Q$  anestésico usado en mar  $(\alpha_\mu) + Q$  anestésico usado por empresas vacunación  $(\alpha_\nu) = Q$  producto comercializado por los Laboratorios Farmacéuticos  $(\alpha_\phi)$ .

**c.- Desinfectantes:** La información debe ser obtenida de los usuarios en agua dulce ( $\lambda_\delta$ ), complementada con los usuarios de los producto usado en el mar ( $\lambda_\mu$ ), además de lo que reporten las empresas de servicio de desinfección. ( $\lambda_\sigma$ ). Lo anterior debe ser cotejado con la información que entregan los Laboratorios Farmacéuticos ( $\lambda_\phi$ ). Sin embargo, en el transcurso del proyecto se pudo constatar que los desinfectantes no son solo usados en los centros de producción, estos son también usados en plantas de proceso, casinos de las empresas, centros de cultivo, etc. Además existe una gran variedad de empresas, que no son laboratorios farmacéuticos, y que proveen de estos desinfectantes, por lo tanto la información que pueda generarse a través de la ecuación propuesta podría no cumplir con tales propósitos.

Desinfectantes ( $\lambda$ ) = Q producto usado en agua dulce ( $\lambda_\delta$ ) + Q producto usado en el mar ( $\lambda_\mu$ ) + Q producto usado por empresas de servicio ( $\lambda_\sigma$ ) = Q producto comercializado por los Laboratorios ( $\lambda_\phi$ ).

Donde, la notación significa:

Q = Cantidad.

$\theta$  = Quimioterapicos.

$\alpha$  = Anestésicos.

$\lambda$  = Desinfectantes.

$\delta$  = Agua Dulce.

$\mu$  = Agua de Mar.

$\phi$  = Laboratorios Farmacéuticos.

$\sigma$  = Empresas de Servicios de Desinfección.

$\nu$  = Empresas de Vacunación.

Específicamente las técnicas que se aplicaron fueron envío de encuestas vía Internet y envío de encuestas vía correo postal, posteriormente se consultó telefónicamente por la recepción de las encuestas y por las dudas que pudieran haber surgido. Una vez recepcionadas las encuestas se confeccionaron las bases de datos y se analizaron los

resultados obtenidos.

### **2.3.a RESULTADOS**

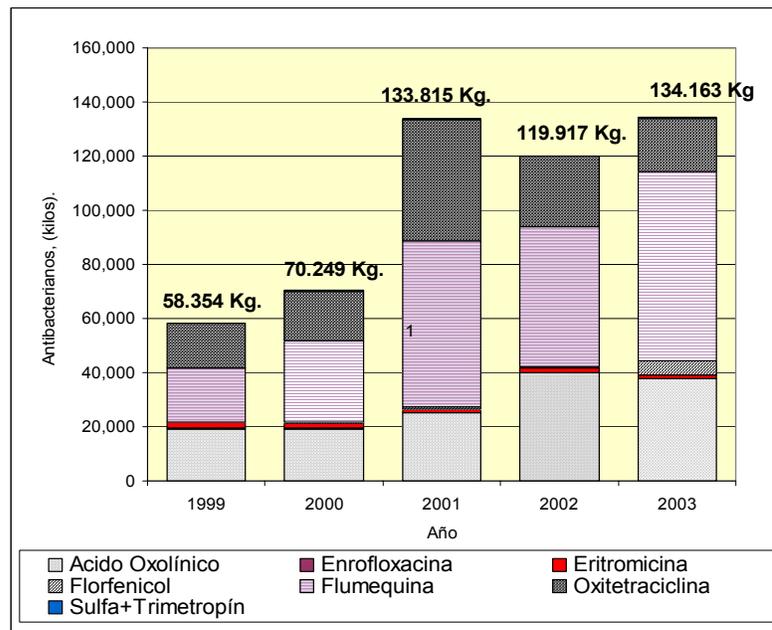
No se logró cumplir completamente con lo delineado en el objetivo N°2 al no tener el apoyo de la Asociación de Productores de Salmón. Sin embargo se logró el 100% de respuesta a las encuestas aplicadas a los productores de ostiones y abalones, además de los centros de investigación que tienen producción de estos recursos. Considerando que se obtuvo una alta respuesta (87 %) por parte de los laboratorios farmacéuticos que comercializan los fármacos y anestésicos para la industria acuícola, se tomará como base la información reportada por éstos.

**Laboratorios farmacéuticos:** De los 18 laboratorios encuestados, dos comercializan solo productos orgánico (Ilender y Chemie), uno comercializa solamente desinfectantes para abastecer a diferentes tipo de industrias, no solamente a la acuicultura, por lo que no respondió la encuesta (Biotec) y dos a la fecha no han respondido la encuesta (Centrovet y Farquímica), ambos integrantes del mismo holding. Por lo tanto y descontando los dos laboratorios que no abastecen con fármacos a la industria acuícola, el porcentaje de respuesta fue del 87%.

En las Tablas N°17, N°18 y N°19 se presentan los volúmenes de fármacos y anestésicos comercializados por los laboratorios farmacéuticos que respondieron las encuestas. De acuerdo a la información procesada, el mayor incremento en el volumen de antibacterianos comercializados se registró en el año 2001 (90,49% con respecto al año anterior). El antibacteriano más usados por la industria es la flumequina, seguida por el ácido oxolínico, y la oxitetraciclina en tercer lugar (Figura N° 1). La enrofloxacina, fármaco no autorizado, pero que fue comercializado durante los cinco años de estudio disminuyó desde 1999 al 2003 en un 89,9%. (Tabla N° 17).

**Tabla N° 17:** Volúmenes de antibacterianos comercializados por los Laboratorios farmacéuticos (ingrediente activo).

PRINCIPIO ACTIVO	VOLUMEN (Kg)				
	1999	2000	2001	2002	2003
Acido oxolinico	19.222	19.180	25.168	39.829	37.940
Enrofloxacina	502	228	76	114	51
Eritromicina	1.810	1.950	1.464	1.720	937
Florfenicol	211	396	597	299	5.484
Flumequina	19.779	30.046	61.364	51.738	70.005
Oxitetraciclina	16.738	18.251	44.962	26.100	19.644
Sulfa+trimetropin	93	198	185	118	103
<b>TOTAL</b>	<b>58.354</b>	<b>70.249</b>	<b>133.815</b>	<b>119.917</b>	<b>134.163</b>
<b>Incremento anual (%)</b>		<b>20,38%</b>	<b>90,49%</b>	<b>-10,39%</b>	<b>11,88%</b>

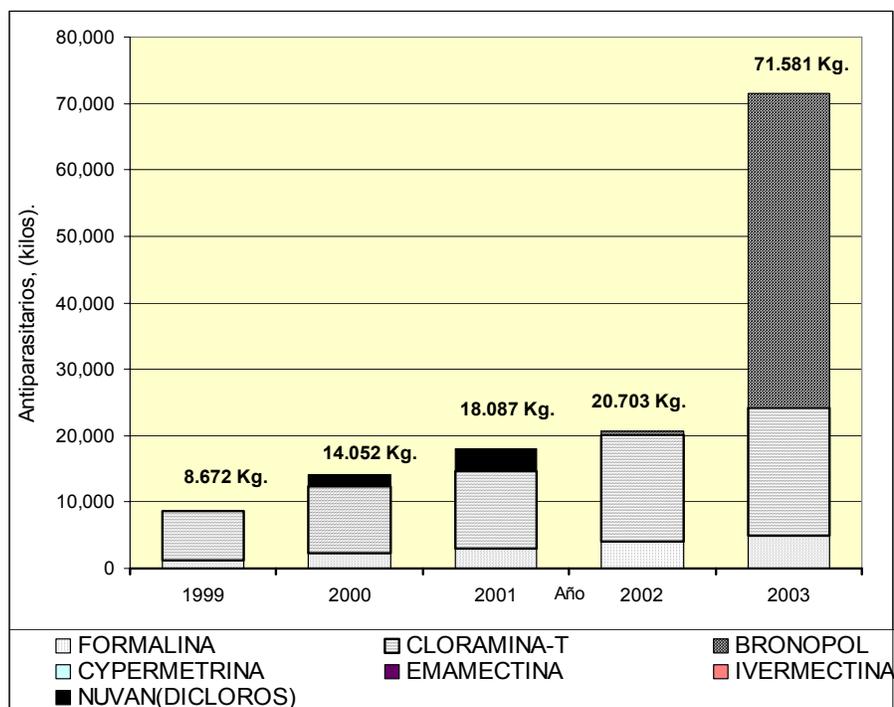


**Figura N° 1:** Volúmenes de antibacterianos (Kg.) comercializados por los laboratorios farmacéuticos en el período 1999-2003.

En la Tabla N° 18 se registran los antiparasitarios comercializados para los años de estudio. El año 2003 mostró el mayor incremento en los volúmenes de comercialización (245,75%), como consecuencia del ingreso al mercado del bronopol, producto utilizado para el control de Saprolegnia, el cual logró una participación del 66% para el año 2003. El nuvan, producto no autorizado para uso en peces, dejó de comercializarse a partir del año 2001. La cipermetrina, antiparasitario usado para el control de caligus solo presenta cifras de comercialización para el año 2003, producto actualmente bajo proceso de registro ante el SAG (Novartis, comunicación personal).

**Tabla N° 18:** Volúmenes de antiparasitarios y fungicidas comercializados por los laboratorios farmacéuticos (ingrediente activo).

PRINCIPIO ACTIVO	VOLUMEN (Kg)				
	1999	2000	2001	2002	2003
Formalina	1.200	2.300	3.000	4.000	5.000
Cloramina-T	7.440	10.080	11.600	16.080	19.200
Bronopol	0	0	0	500	47.250
Cypermetrina	0	0	0	0	0,8
Emamectina	25	52	77	121	127
Ivermectina	7	20	10	3	3
Nuvan(dicloros)	0	1.600	3.400	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>8.672</b>	<b>14.052</b>	<b>18.087</b>	<b>20.703</b>	<b>71.581</b>
<b>Incremento anual (%)</b>		<b>62,05%</b>	<b>28,71%</b>	<b>14,47%</b>	<b>245,75%</b>

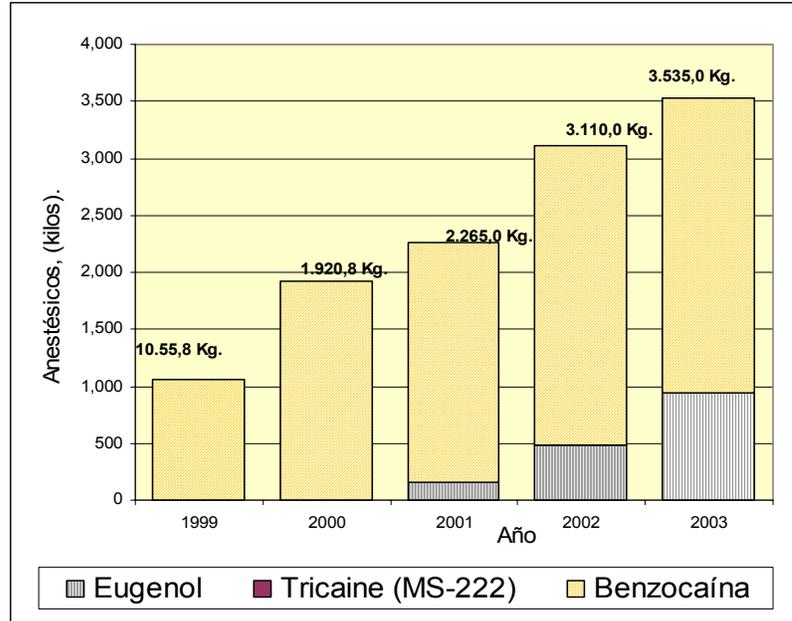


**Figura N°2:** Volúmenes de antiparasitarios y funguicidas comercializados por los laboratorios farmacéuticos en el período 1999 – 2003.

En la Tabla N° 19 se presentan los volúmenes de anestésicos comercializados para los años de estudio, siendo la benzocaina el anestésico más usado, con porcentajes de participación por sobre el 92,9% desde el 1999 al 2001. El eugenol hace su aparición en el año 2001 y el MS-222 muestra bajas cifras de comercialización para los dos primeros años de estudio.

**Tabla N°19:** Volúmenes de anestésicos comercializados por los laboratorios farmacéuticos (ingrediente activo).

PRINCIPIO ACTIVO	VOLUMEN (Kg)				
	1999	2000	2001	2002	2003
Eugenol	0	0	160,0	490,0	945,0
Tricaine (MS-222)	0,8	0,8	0,0	0,0	0,0
Benzocaina	1.055,0	1.920,0	2.105,0	2.620,0	2.590,0
<b>Total</b>	<b>1.055,8</b>	<b>1.920,8</b>	<b>2.265,0</b>	<b>3.110,0</b>	<b>3.535,0</b>
<b>Incremento anual (%)</b>		<b>81,93%</b>	<b>17,92%</b>	<b>37,31%</b>	<b>13,67%</b>



**Figura N°3:** Volúmenes de anestésicos comercializados por los laboratorios farmacéuticos en el período 1999 – 2003.

**Distribuidores de productos farmacéuticos:** Importante es destacar que los distribuidores se abastecen de antibacterianos a través de los laboratorios farmacéuticos (comunicación personal), por lo que no es posible determinar que fracción de las empresas acuícolas se proveen de ellos. En la Tabla N° 20, se aprecia que la enrofloxacin, antibacteriano no autorizado para uso en peces fue comercializado en un alto porcentaje por los distribuidores durante los años 2000-2001.

**Tabla N°20:** Volúmenes de antibacterianos comercializados por las empresas distribuidoras de productos farmacéuticos (ingrediente activo).

PRINCIPIO  ACTIVO	VOLUMEN (Kg)				
	1999	2000	2001	2002	2003
<b>Enrofloxacin Laboratorios</b>	<b>152</b>	<b>158</b>	<b>76</b>	<b>114</b>	<b>51</b>
Enrofloxacin Distribuidores	0	155	173	23	0
<b>Flumequina Laboratorios</b>	<b>19.779</b>	<b>30.046</b>	<b>61.364</b>	<b>51.738</b>	<b>70.005</b>
Flumequina Distribuidores	0	25	95	0	0

De los antiparasitarios informados por los distribuidores (Tabla N° 21), la formalina supera a lo informado por los laboratorios farmacéuticos, producto que es abastecido por otro tipo de proveedores a las empresas distribuidoras, lo mismo ocurre con el nuvan. Para obtener el volumen total comercializado para la industria se deberá sumar los totales informados por los laboratorios farmacéuticos y los totales informados por los distribuidores para estos dos productos.

**Tabla N° 21:** Volúmenes de antiparasitarios y fungicidas comercializados por las empresas distribuidoras de productos farmacéuticos (ingrediente activo).

PRINCIPIO ACTIVO	VOLUMEN (Kg)				
	1999	2000	2001	2002	2003
<b>Formalina (Laboratorios)</b>	<b>1.200</b>	<b>2.300</b>	<b>3.000</b>	<b>4.000</b>	<b>5.000</b>
Formalina (Distribuidores)	0	28.820	26.620	51.480	123.640
<b>Cloramina T (Laboratorios)</b>	<b>7.440</b>	<b>10.080</b>	<b>11.600</b>	<b>16.080</b>	<b>19.200</b>
Cloramina T (Distribuidores)	0	0	80	0	0
<b>Nuvan (Laboratorios)</b>	<b>0</b>	<b>1.600</b>	<b>3.400</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Nuvan (Distribuidores)	0	3.681	247	0	0

En la Tabla N° 22 se aprecia que los volúmenes de anestésicos informados por los laboratorios superan a lo informado por los distribuidores, con excepción del Eugenol, el cual se comercializa a través de los distribuidores (Bayer, comunicación personal).

**Tabla N° 22:** Volúmenes de anestésicos comercializados por las empresas distribuidoras de productos farmacéuticos (ingrediente activo).

PRINCIPIO ACTIVO	VOLUMEN (Kg)				
	1999	2000	2001	2002	2003
<b>Eugenol (Laboratorios)</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>160,0</b>	<b>490,0</b>	<b>945,0</b>
Eugenol (Distribuidores)	0,0	0,0	67,0	<b>533,0</b>	<b>1.200,5</b>
<b>Tricaine (MS-222) (Laboratorios)</b>	<b>0,8</b>	<b>0,8</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>
Tricaine (MS-222) (Distribuidores)	0,0	3,8	5,2	3,0	4,8
<b>Benzocaina (Laboratorios)</b>	<b>1.055</b>	<b>1.920</b>	<b>2.105</b>	<b>2.620</b>	<b>2.590</b>
Benzocaina (Distribuidores)	0	1.399	908	585	850

## PECES

**Empresas productoras de salmón:** De las 56 empresas a las cuales se les hizo llegar las encuestas sólo 14 fueron contestadas (Tabla N° 23), lo que corresponde al 25 % del universo encuestado, lo que no representa el 25% del volumen de producción de salmón total. Las 14 empresas totalizan 18 pisciculturas; 3 centros de esmoltificación y 26 centros de engorda en mar. Por el motivo anterior no es posible hacer un análisis estadístico confiable debido a la ausencia de representatividad de la información.

**Tabla N° 23:** Empresas salmoneras que respondieron las encuestas.

<b>N°</b>	<b>Empresas</b>	<b>Pisciculturas</b>	<b>Esmoltificacion</b>	<b>Mar</b>
1	Frio Sur.			4
2	Fiordo Blanco S.A.	2	2	9
3	Ventisqueros	1		7
4	Chile Cultivos S.A.			3
5	Sea Salmon Ltda.	1		
6	Salmo Pacific			3
7	Skysal S.A.	1		
8	Australis S.A.	2		
9	Alerce Andino	1		
10	Acuimag S.A.	2		
11	Granja Marina Tornagaleones	3	1	
12	Piscicultura Lican Ltda.	3		
13	Piscicultura Río Picaflor.	1		
14	Piscicultura Santa Margarita (Polo Austral).	1		
<b>Total</b>		<b>18</b>	<b>3</b>	<b>26</b>

Considerando la baja respuesta obtenida de las empresas salmoneras, no es posible utilizar las cifras reportadas, por lo que solamente se hará uso de la información respecto a la variedad de fármacos (Tabla N° 24 y Tabla N° 25) y anestésicos (Tabla N° 26) utilizados por año. Para el caso de los antibacterianos se puede observar que para los antibióticos, ácido oxolínico, eritromicina, florfenicol, flumequina y oxitetraciclina se declara consumo para todo el período de estudio. Hay consumo declarado para la enrofloxacin y sarafloxacin, antimicrobianos no autorizados para uso en peces y en el caso de la sarafloxacin, no declarado para el período de estudio por los laboratorios farmacéuticos.

**Tabla N° 24:** Antibacterianos declarados por las empresas salmoneras.

PRODUCTO					
	1999	2000	2001	2002	2003
Acido Oxolínico			X	X	X
Amoxicilina		X		X	
Enrofloxacina	X	X		X	
Eritromicina	X	X	X	X	X
Florfenicol	X	X	X	X	X
Flumequina	X	X	X	X	X
Oxitetraciclina	X	X	X	X	X
Sarofloxacina					X

Los productos antiparasitarios que reportaron las empresas productoras de salmón se señalan en la Tabla N° 25. En ella se aprecia que los productos utilizados durante todo el período de estudio son Cloramina-T, formalina, verde de malaquita y la sal comun. El verde de malaquita no autorizado para uso en peces.

**Tabla N° 25:** Antiparasitarios declarados por las empresas salmoneras.

PRODUCTO					
	1999	2000	2001	2002	2003
Emamectina		X	X	X	X
Bronopol			X	X	X
Cloramina T	X	X	X	X	X
Cloruro de Benzalconio		X			
Formalina	X	X	X	X	X
Ivermectina		X	X	X	
Verde de Malaquita	X	X	X	X	X
Sal Común(NaCl)	X	X	X	X	X

**Tabla N° 26:** Anestésicos declarados por las empresas salmoneras.

PRINCIPIO ACTIVO					
	1999	2000	2001	2002	2003
Benzocaína	X	X	X	X	X
Tricaine		X	X	X	X
Iso-Eugenol			X	X	X

**Plantas de alimento:** Solo se logró respuesta de una de las siete plantas de alimento encuestadas (14.3%), entregando información solamente para el año 2003. Las empresas restantes, aun cuando cuentan con toda la información requerida, no respondieron la encuesta, lo que impidió realizar un análisis que permita contrastar cifras con las restantes entidades involucradas en el proceso. Los productos declarados por la empresa para el año 2003 son:

- Acido oxolínico
- Eritromicina
- Oxitetraciclina
- Emamectina

**Empresas de vacunación:** Solo se logró el 57.1% de respuesta de un total de siete empresas encuestadas, considerando el bajo porcentaje de respuesta no es posible hacer un análisis objetivo del uso de químicos utilizados por estas empresas. Por lo demás existe una rotación importante en este tipo de servicios lo que imposibilita hacer un análisis cuantitativo. En la Tabla N° 27 se listan los productos declarados por las empresas de vacunación. Destacándose la benzocaina como el único anestésico usado.

**Tabla N° 27:** Desinfectantes y anestésicos declarados por las empresas de servicio de vacunación.

<b>Anestésicos</b>	<b>Desinfectantes</b>
Benzocaína	Alcohol
	Duplalin
	Hipoclorito (HClO <sub>2</sub> )
	Persulfato de Potasio
	Yodóforos

**Empresas de desinfección:** Solo respondió la encuesta el 16,6% del total de seis empresas encuestadas. No se insistió en conseguir la información ya que este tipo de empresas se caracteriza por no permanecer en el tiempo existiendo rotación de sus actividades. La razón fundamental argumentada es que actualmente gran parte de las operaciones de desinfección es realizada por las propias empresas productoras. Por lo que solo se listan los desinfectantes declarados.

- Alcohol
- Duplalin
- Carsept-50
- Ceniza de Soda (Na<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)
- Dióxido de Cloro (ClO<sub>2</sub>)
- Fenoles
- Zalconio

**Centros de Investigación:** Con la finalidad de cubrir todo el universo de actores involucrados en la acuicultura que hacen uso de fármacos y químicos para controlar y/o prevenir las patologías que afectan a los organismos acuáticos, se decidió también incluir a los Institutos de Investigación pertenecientes a Universidades y otras instituciones estatales. En total se les aplicó las encuestas a ocho instituciones (Tabla

N° 28) de las cuales cinco respondieron (62,5% de respuesta), dentro de las cuales se encuentran las tres universidades que tienen producción de abalones y ostiones.

**Tabla N° 28:** Listado de centros de investigación según recurso cultivado.

Institución	Salmonidos	Peces marinos	Otros peces	moluscos
Univ. Austral de Chile *				X
Univ. Católica del Norte*		X		X
Univ. Andrés Bello*		X		X
Univ. De los Lagos	X			
Univ. Católica de Valparaíso	X			
Univ. Católica de Témuco*			X	
Fundación Chile		X	X	
Instituto Fomento Pesquero*			X	

(\*) Instituciones que respondieron la encuesta

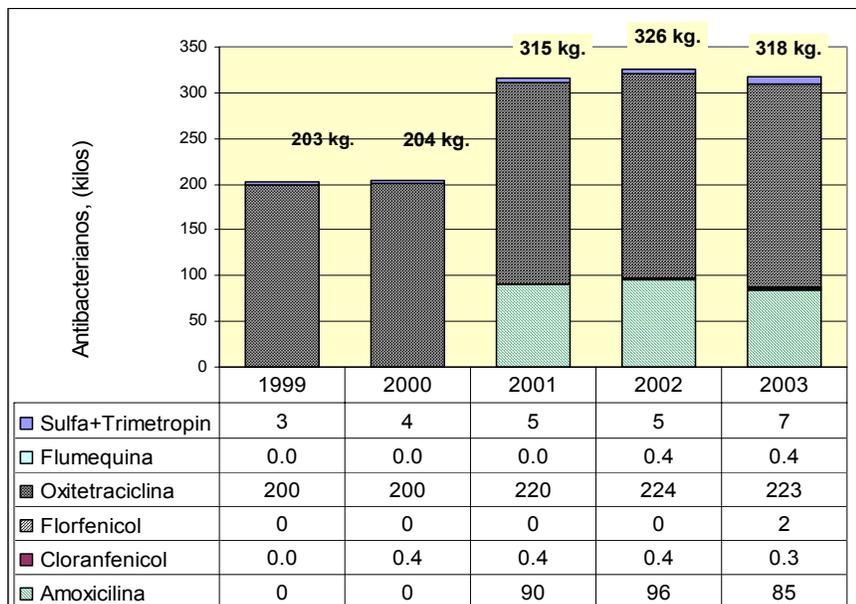
## MOLUSCOS

Para el análisis de los fármacos utilizados en la producción de moluscos, se tomó la información recopilada de las encuestas respondidas por las empresas productoras de abalones, empresas productoras de ostiones y los institutos de investigación que trabajan en la producción de abalones y ostiones (Universidad Austral de Chile; Universidad Católica del Norte y la Universidad Andrés Bello), información que fue analizada en su conjunto.

**Empresas productoras de abalón:** Del total de empresas encuestadas (7), una tiene solo cultivos en balsas jaulas en la X Región por lo que no utiliza fármacos ni desinfectantes durante la etapa de producción. Las 6 empresas restantes respondieron las encuestas, lo que correspondió al 100 % del universo encuestado.

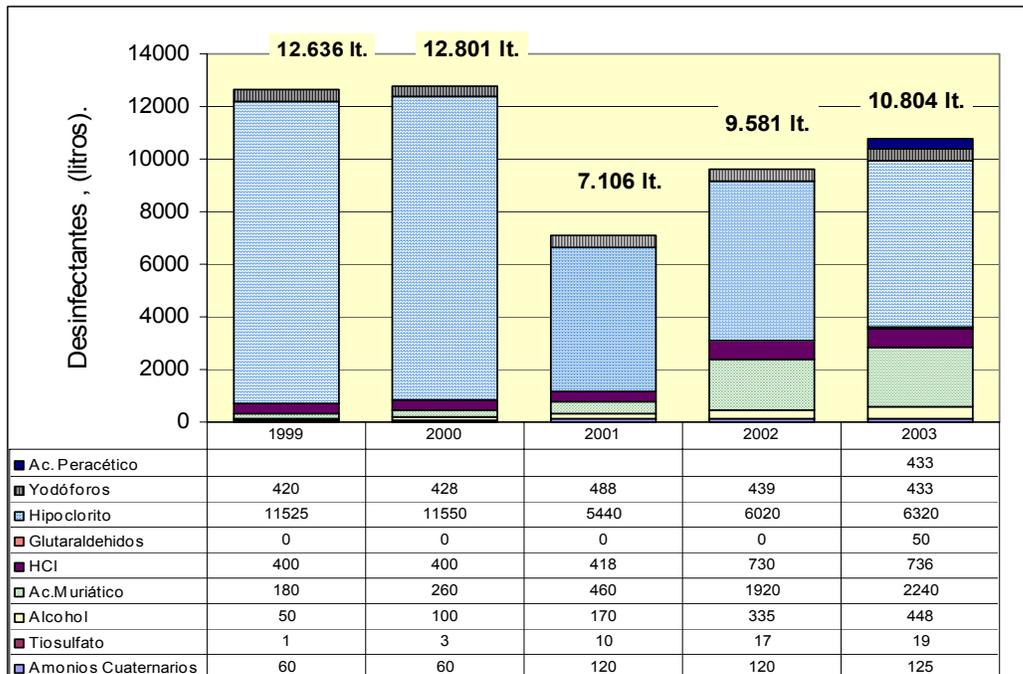
**Empresas productoras de ostión:** Las encuestas fueron dirigidas solo a las empresas que tienen hatchery. Del total de empresas encuestadas, dos no tienen etapa de hatchery, una se encuentra sin actividad desde el año 2001 y otra se fusionó con otra de las empresas. Por lo tanto, de las 10 empresas encuestadas solo 6 tienen actividad. Las seis empresas censadas respondieron la encuesta, lo que corresponde al 100% del universo.

La Figura N° 4 muestra la variedad y volúmenes de antibacterianos usados anualmente para los moluscos (incluye empresas productoras de ostiones, empresas productoras de abalones y centros de investigación). Los antibacterianos más usados fueron la oxitetraciclina y la amoxicilina. La amoxicilina solo comienza a ser usada a partir del año 2001. Se registra uso de cloranfenicol en baja cantidad para los cuatro últimos años de estudio, fármaco que no está autorizado por el SAG para el tratamiento de animales destinados a consumo humano (Abril. 2004).



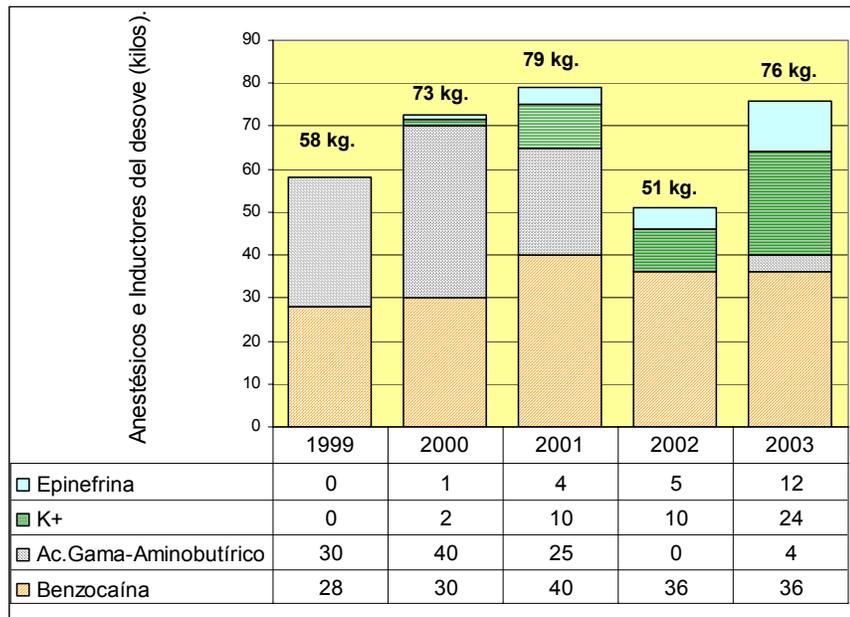
**Figura N° 4:** Volúmenes (Kg.) de antibacterianos utilizados para moluscos, 1999 -2003. Los desinfectantes y desincrustantes son ampliamente usados en moluscos.

En la Figura N° 5 se observa que el hipoclorito (HClO<sub>2</sub>) y el ácido muriático son los productos que representan los mayores volúmenes para todos los años de estudio. Sin embargo, la relación entre estos dos productos es inversa, pues desde el año 2001 en adelante cae la participación del hipoclorito y comienza a subir la participación del ácido muriático. Por su parte el yodoforo mantiene invariable su participación en el mercado.



**Figura N° 5:** Volúmenes (L) de desinfectantes y desincrustantes utilizados para moluscos entre los años 1999-2003.

Respecto de los anestésicos (Figura N° 6), la benzocaina es la que tiene una participación constante en el mercado, en todo el ciclo de estudio. El ácido gamma-aminobutírico es reemplazado por la epinefrina a partir del año 2000, la que muestra un importante incremento hacia el año 2003.



**Figura N° 6:** Volúmenes (L) de anestésicos e inductores del desove utilizados para moluscos entre los años 1999-2003.

### Fármacos registrados por el Servicio Nacional de Aduanas

La principal dificultad registrada al consultar la base de datos del Servicio Nacional de Aduanas, fue el tratar de discriminar entre los fármacos de uso exclusivo para acuicultura de los fármacos utilizados para otro tipo de actividades, aun cuando presentaban la misma glosa (código arancelario), lo que dificultó poder cuantificar los volúmenes de fármacos importados por los laboratorios farmacéuticos para uso acuícola. Además, la base de datos no presenta una estandarización en la denominación de los laboratorios lo que dificulta la búsqueda de la información. Frente a esta situación, y para no cometer errores, lo más lógico y recomendable es capturar la información a través de los laboratorios farmacéuticos, plantas de alimento y empresas productoras usuarias de estos productos.

**Tabla N° 29:** Glosa de algunos productos farmacéuticos registrados en el Servicio Nacional de Aduanas.

<b>Producto</b>	<b>Glosas</b>	
Acido Oxolínico	29349940 29349090 29339990	
Amoxicilina	29411000 30041010 120199 30042010 30032020 30031010	30032020 30031010 30042020 38220000 38249099
Benzocaina	29224990 29183000 18050000	29333990 29182100
Cloramina-T	29350000	
Enrofloxacina	29335900 29419090	30042020 30049020
Eritromicina	29415000 30042010	30032010 38220000
Eugenol	29055000 29095000 30064010	29153990 33012900
Florfenicol	29414000 29334900 29334000	
Flumequina	29339000 29339990 29335900	
Ivermectina	29389000 29419090 30049020	38220000
Oxitetraciclina	29413020 30042020 29419090	29413090

**Fuente:** Base de datos Servicio Nacional Aduana.

## **OBJETIVO N°3a**

Establecer tendencias en el uso y relaciones en el tipo y cantidad de los productos utilizados por especie cultivada, localización, producción y otros indicadores productivos, evaluando su impacto desde una perspectiva económica, ambiental y sanitaria

### **3.1.a ANTECEDENTES**

Desde el momento en que los antimicrobianos fueron descubiertos en la tercera década del siglo pasado, produjeron un significativo y exitoso cambio en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Desde entonces, han salvado millones de vidas reduciendo la morbilidad y mortalidad de enfermedades que antes se pensaban eran incurables (WHO. 2000). Sin embargo, los antibacterianos no sólo son utilizados para tratar infecciones en el hombre, sino que también son empleados en animales, en la agricultura, en la acuicultura y en las plantas (Levy, 1987; Dölz, 1992; Vidaver, 2002). Otra área de aplicación es en la ingeniería genética, donde se utilizan como marcadores genéticos (Hayes y Wolf, 1990), además han sido herramientas esenciales en la dilucidación de las funciones celulares en la que ellos intervienen y algunos antibióticos también son de gran beneficio en la quimioterapia del cáncer (Pratt. 1981; Dölz. 1999).

Considerando que no solo la industria acuícola hace uso de antimicrobianos para el control de las enfermedades, en la Tabla N° 30 se muestran los volúmenes de antibióticos usados en Noruega en los años 1992 y 1996 y la participación de la acuicultura en el uso de antibióticos para ambos años. En el año 1992 la participación de la acuicultura en el total de antibióticos usados fue del 35,72%, situación que cambió al año 1996 al participar solo del 2,13% del total. La información fue extraída de los informes generados por las plantas de alimento y por los proveedores de estos fármacos (Grave et. al, 1999<sup>a</sup>).

**Tabla N° 30:** Consumo de antibióticos en Noruega (ingrediente activo).

Antibiótico Kg	1992	%	1996	%
Medicina humana	34.496	44,8%	34.694	71,11%
Animales doméstico	9.756	12,7%	8.091	16,58%
Peces cultivos	27.485	35,7%	1.037	2,13%
Alimento	5.218	6,8%	4.970	10,19%
Total	76.955		48.792	

En la Tabla N° 31 se entrega información acerca de los volúmenes de antibióticos utilizados en salud animal en el Reino Unido (U.K.) para el período 1998-2001, donde se aprecia que los volúmenes anuales de antibacterianos empleados en peces no superaron el 1,5% del total empleado como terapéutico en todos los animales, lo que incluye producción animal y animales domésticos (Veterinary Medicines Directorate, 2003). En Chile no existe información acerca de los volúmenes totales de antibióticos usados en el país y tampoco registros de los volúmenes usados en medicina humana ni medicina animal (SAG, comunicación personal).

**Tabla N° 31:** Consumo de antibióticos en el Reino Unido (ingrediente activo).

Año	Antibiótico* Total (Ton.)	Antibiótico Peces (Ton.)	%	Producción Peces (Ton.)	Kg. Antib./ton.
1998	449	6	1,34%	122,000	0,00005
1999	445	5	1,12%	140,000	0,00004
2000	462	2	0,43%	140,000	0,00001
2001	459	3	0,65%	151,000	0,00002
2002	457	1	0,22%	160,000	0,00001

\* Animales domésticos

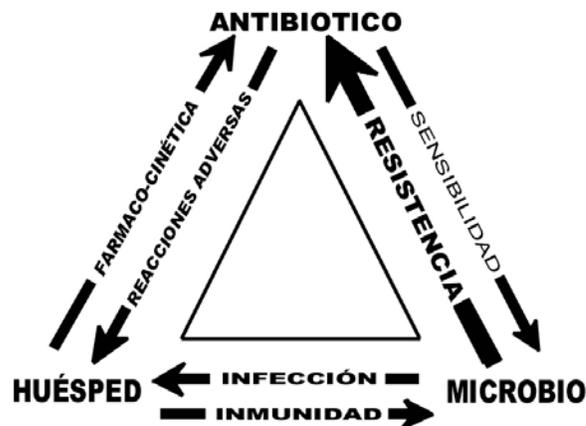
### 3.1.1 Efecto de los Antimicrobianos en el Ambiente y Salud Pública

El uso de fármacos antimicrobianos, y a diferencia del resto del arsenal farmacológico existente en el mundo para tratar cualquier tipo de patologías, siempre trae consigo consecuencias para la salud pública y para el medio ambiente. La razón fundamental de esta aseveración, es que genera resistencia de las bacterias a los antimicrobianos y condiciona cambios en la flora microbiológica en los ecosistemas donde estos fármacos impactan (Alderman y Hasting. 1998; Dölz et al. 2000; Millanao. 2002).

Lamentablemente y concomitantemente al uso de los primeros antibacterianos, comenzó a observarse la aparición de cepas resistentes, lo que luego se puso de manifiesto para todos los antibacterianos que iban siendo introducidos al mercado farmacéutico (WHO, 2000). Desde el primer caso descrito de *Staphylococcus aureus* resistente, seguido de la descripción de cepas resistentes de gonococos, de *Shigella* y de *Salmonella* (WHO, 2000), la resistencia a los antimicrobianos ha avanzado en forma creciente y se ha convertido, en la actualidad, en la mayor amenaza para la Salud Pública, con repercusiones económicas, sociales y políticas de alcance mundial (Levy. 1998a; Wise et al. 1998; WHO. 2000).

El tratamiento de las enfermedades infecciosas, es altamente complejo y diferente a todos los tratamientos farmacológicos existentes para enfrentar otras patologías del hombre y los animales y la diferencia reside que cuando se usan antimicrobianos no sólo afectan al individuo receptor de ellos sino que afectan invariablemente a las poblaciones microbianas expuestas directa e indirectamente, condicionando con ello un problema para la Salud Pública y para el medio ambiente.

En la trilogía huésped, microorganismo y antibiótico y sus relaciones (Figura N° 7), emerge como fundamental de evaluar y controlar, por su alto incremento, la resistencia microbiana a los antimicrobianos.



**Figura N° 7:** Mecanismo de resistencia de los microbios.

La quimioterapia antimicrobiana es definida como un procedimiento terapéutico altamente complejo que consiste en el tratamiento de las infecciones producidas por bacterias mediante fármacos denominados antibióticos, que son producidos por hongos actinomicetos y por lo tanto de origen natural, y mediante agentes quimioterápicos, que son sustancias químicas producidas en el laboratorio de síntesis orgánica (Pratt, 1981; Dölz, 1999).

Existen bacterias que no son afectadas por algunos antimicrobianos, ya sea porque carecen del sitio de acción del antimicrobiano o porque son insensibles inaccesibles a ellos, lo cual es una característica peculiar de cada especie, la que está determinada genéticamente e integrada entre sus características morfológicas y/o funcionales. Este fenómeno de insensibilidad bacteriana a los antibióticos se define como resistencia natural. Ejemplos son la resistencia de las cepas de *Pseudomonas* a la ampicilina o de las especies *Proteus* a las tetraciclinas (Hayes y Wolf. 1990; Tenover y McGowan. 1996; Cunha. 1999; Dölz. 1999). Otras especies son susceptibles al antibacteriano, pero por distintas razones es posible aislar variantes que no lo son y que crecen normalmente en presencia de concentraciones inhibitorias del antibacteriano. En este caso se habla de resistencia adquirida (Hayes y Wolf. 1990; Brock et al. 1998; Dölz. 1999). Desde un

punto de vista clínico, se considera que un microorganismo se ha hecho resistente a un antibacteriano, cuando la concentración o dosis de éste, que era más que suficiente para inhibir el crecimiento o destruir el microorganismo, deja de ser efectiva (Dölz. 1999).

La resistencia implica necesariamente, un cambio genético en la bacteria. Se denomina gen de resistencia en una bacteria, a aquel gen que posee la capacidad de conferir resistencia a un antibiótico (Tomasz, 1994; Brock et al. 1998). Existen distintos mecanismos por los cuales las bacterias se hacen resistentes. Uno de estos mecanismos es la mutación, la cual puede ser producida por cambios en la secuencia de nucleótidos. Tal fenómeno puede ser propio de la bacteria o condicionado por la acción de agentes tales como mutágenos químicos o la luz ultravioleta, a los que las bacterias están frecuentemente expuestas (Brock et al. 1998). Estos cambios genéticos ocurren al azar, en una frecuencia de una bacteria por cada  $10^7$  a  $10^{10}$  células y se transmiten en sentido vertical (Hayes y Wolf. 1990; Davies. 1994; Brock et al. 1998). Estos cambios pueden ser cromosómicos o puntiformes, afectando a una extensión considerable de genes o sólo a unos pocos genes, respectivamente, Las mutaciones implicadas en la resistencia bacteriana son puntiformes (Davies. 1994; Dölz. 1999). La base molecular de la resistencia a estreptomicina es una mutación ribosómica, a quinolonas es una mutación del gen que codifica para la DNA girasa y a rifampicina es una mutación del gen que codifica para RNA polimerasa (Hayes y Wolf. 1990; Davies, 1994).

Otros mecanismos de adquisición de resistencia de importancia en clínica, son la transformación, la transducción y la conjugación. Estos fenómenos son de evolución horizontal, y ocurren debido a la adquisición de determinantes de resistencia en una célula donante (Neu. 1992; Brock *et al.* 1998). La transformación, es el proceso por el cual una célula bacteriana capta DNA desnudo libre en el medio y lo incorpora a su genoma. La base molecular de la resistencia a la penicilina en *Pneumococcus* y *Neisseria* es un ejemplo de este fenómeno. La transducción, otro proceso natural de transferencia de material genético, se efectúa por medio de un bacteriófago que son virus que transportan un fragmento cromosómico de su huésped natural que son las

bacterias. La transducción es importante en la transferencia de resistencia a antibacterianos en cepas de *S. Aureus*, donde son transferidos genes que codifican para resistencia a eritromicina, tetraciclina o cloranfenicol (Tomasz. 1994). Un tercer mecanismo de adquisición de resistencia, es la conjugación, la cual exige el contacto bacteria a bacteria y es la manera más común de transferencia de determinantes de resistencia a través de elementos extracromosomales, entre los que se encuentran plásmidos, transposones e integrones (Davies. 1994).

Los plásmidos son pequeñas piezas circulares de DNA bicatenario, las cuales se replican independientemente del DNA cromosomal. Ellos no transportan genes de actividad metabólica esencial, sin embargo, son capaces de conferir otras propiedades tales como aumentar su capacidad de adaptación al medio, su capacidad patogénica y desarrollar resistencia a antibacterianos (Davies. 1994; Brock et al. 1998). Los plásmidos que contiene genes que codifican para resistencia, se denomina plásmidos R o factores R y son transferidos desde una bacteria a otra a través de un pili sexual. Tales factores fueron descubiertos al final de la década de los años 50 por los investigadores japoneses Watanabe y Mitsushashi y han sido encontrados, desde entonces, en muchas bacterias a través del mundo y son responsables de la multiresistencia a antibacterianos de muchos patógenos Gram negativos clínicamente importantes (Davies. 1994). Un ejemplo lo constituye la especie *Shigella* que posee plásmidos que codifican resistencia para ampicilina, cloranfenicol, tetraciclinas, animoglicósidos y trimetoprim/sulfametoxazol (Neu. 1992).

Los transposones son secuencias específicas de DNA, cuyas copias pueden trasladarse independientemente a otras posiciones dentro del genoma bacteriano o desde el cromosoma a un plásmido o desde un plásmido a otro. Ellos portan genes que codifican para su propia transposición (Neu. 1992). Los integrones en cambio, son elementos genéticos móviles que requieren la actividad de una integrasa que catalice una reacción de recombinación sitio específica entre dos secuencias cortas de DNA. Los integrones contienen uno o más genes de resistencia a los antibacterianos, los cuales están

presentes como un “cassette” de genes móviles, insertado entre dos regiones conservadas de DNA (Roy. 1995; García. 1998).

Gran parte de estos elementos, plásmidos, transposones e integrones, se encuentran distribuidos ampliamente en bacterias Gram negativas. La rápida diseminación de genes de resistencia a los antibacterianos en los microorganismos, se debe a la presencia de estos elementos extracromosomales y son responsables de la multiresistencia presente en muchas bacterias patógenas clínicamente importantes. Por lo tanto, los elementos extracromosomales le permiten a las bacterias adaptarse al medio y responder rápidamente a los cambios ambientales de éste (Neu. 1992; Davies. 1994).

Un antibiótico inhibe el crecimiento bacteriano si es capaz de penetrar al interior de la célula bacteriana, interactuar con una estructura involucrada en una función esencial e inhibir significativamente esa función esencial. Si al menos uno de estos pasos no es operativo, la bacteria llega a ser resistente a un antibiótico (Davies. 1994; Dölz. 1999). Existen diversos mecanismos de expresión bioquímica de la resistencia, ya sea causada por mutación o por transferencia de genes. Uno de ellos es la inactivación del antibiótico, a través de enzimas que rompen sus estructuras (las  $\beta$ -lactamasas que rompen el anillo  $\beta$ -lactámico de penicilinas y cefalosporinas) o enzimas que agregan un grupo cambiando la estructura del antibacteriano e inactivándolo, éste es el caso de la acetilación del cloranfenicol y la fosforilación y adenilación de los aminoglicósidos (Hayes y Wolf. 1990; Neu. 1992; Davies. 1994; Nikaido. 1994).

Otro mecanismo de la expresión bioquímica de la resistencia involucra alteraciones en los sitios blancos de acción de los antimicrobianos, disminuyendo así la afinidad de la estructura diana por el antimicrobiano (Neu. 1992; Spratt. 1994). Ejemplos de estos son mutaciones del DNA girasa, blanco de las fluoroquinolonas (Hayes y Wolf. 1990; Willmontt y Maxwell. 1993; Spratt. 1994). Cambios en la permeabilidad de la membrana celular que disminuyen o impiden el ingreso del antimicrobiano al interior de la célula

bacteriana, son también una forma de expresión bioquímica de la resistencia (Hayes y Wolf. 1990; Neu. 1992; Nikaido. 1994).

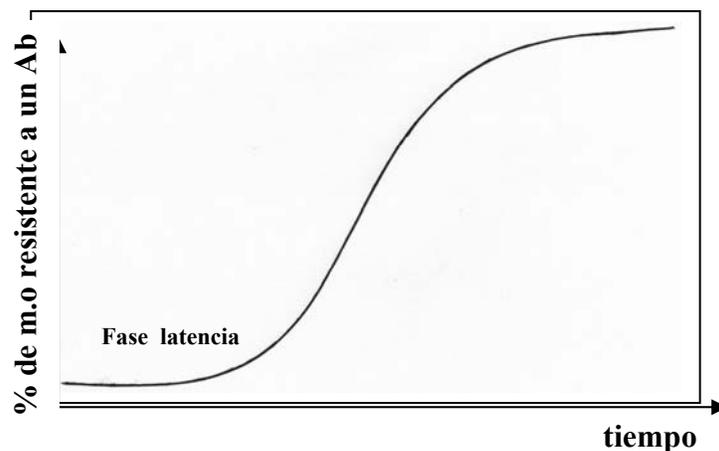
La eliminación del fármaco desde el medio interno de la bacteria a través de una bomba que lo expulsa activamente, impide que el antibacteriano alcance concentraciones efectivas al interior de la célula (Hayes y Wolf. 1990; Nikaido. 1994). El ejemplo más estudiado es la bomba de eliminación de tetraciclinas y recientemente ha sido descrito un mecanismo similar que elimina fluoroquinolonas en bacterias Gram negativas, Gram positivas y Micobacterias (Davies. 1994; Poole. 2000).

El desarrollo de una vía metabólica alternativa, el aumento de la concentración de metabolito que antagoniza al antibacteriano y el aumento de la producción de enzimas que son el blanco de acción inhibitoria del antibiótico, son los otros mecanismos bioquímicos por los cuales las bacterias expresan resistencia a los antimicrobianos (Hayes y Wolf. 1990; Neu, 1992; Davies, 1994; Nikaido. 1994; WHO. 1997; Dölz. 1999).

Siendo el uso de los agentes antimicrobianos muy amplio, frecuente y persistente, es evidente su significativa contribución al desarrollo de la resistencia microbiana a ellos, así como también que su uso, mal uso y abuso determina consecuencias para la salud humana, para la salud animal y para la ecología microbiana del medio ambiente (APUA. 2002). Existe una abundante evidencia científica que el desarrollo de la resistencia está incorporado a todos los sectores donde los antimicrobianos son utilizados. Junto al fracaso terapéutico y a la disminución progresiva del arsenal farmacológico existente para tratar las infecciones en el hombre y en los animales, la exposición a los antimicrobianos puede fundamentalmente alterar también los ecosistemas microbianos de las especies mencionadas, así como también todo el ambiente que los rodea.

Es posible hoy declarar como un axioma que donde se usan antibacterianos (hombres, animales y plantas) aparece la resistencia, afectando también la ecología bacteriana del medio ambiente que los rodea (tierra, aire y agua). La Organización Mundial de la Salud

(OMS), comprendiendo la gravedad del problema de la resistencia a los antimicrobianos en el mundo, publicó un documento el año 2000 llamado “Estrategia global de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos”. Un testimonio histórico del axioma antes mencionado es la interpretación de la Figura N° 8, donde es posible concluir que en el momento del inicio del uso de un antibacteriano, donde quiera y cualquiera sea el fin para la utilización de ellos, emerge la resistencia microbiana a ellos. El incremento de la misma, es proporcional a la cantidad, frecuencia y persistencia, con que ellos interactúan con los microorganismos de las especies donde ellos son usados y su entorno medioambiental.



**Figura N° 8:** Curva de resistencia a los antimicrobianos (WHO, 2000)

### 3.1.2 Formas de Aplicación de los Fármacos

Las formas de aplicación de los productos antimicrobianos utilizados para el control de los patógenos fueron desarrolladas por los investigadores en la medida que fueron apareciendo las patologías y estuvieron disponibles los productos veterinarios para su control. Las formas de suministro y las dosis recomendadas de los productos actualmente disponibles para la acuicultura son normalmente presentadas en las fichas técnicas de los productos promovidos por los laboratorios farmacéuticos de tal forma asegurar la efectividad y éxito de los tratamientos.

## PECES

Las principales contribuciones de tratamientos para combatir a los parásitos de los peces datan de 1959 y fueron hechas por el parasitólogo Glenn Hoffman (1970; 1982) quien entregó un listado de los productos químicos, las formas de administración y dosis recomendadas para el control de la amplia variedad de parásitos que afectan a los peces de agua dulce, donde también estaba incluido el verde de malaquita, fungicida potente que actualmente está prohibido en el mundo entero por estar clasificado entre los productos cancerígenos. Austin en 1987, entrega un listado de los métodos y dosis de administración de los principales compuesto antimicrobianos utilizados para el control de las enfermedades bacterianas en peces.

Las contribuciones realizadas por investigadores europeos para el control del sealice son numerosas considerando que es uno de los principales parásitos que afecta a los salmónidos de cultivo en el mar destacándose como relevante la publicada por Spencer en 1992. En Chile, se cuenta con dos monografías editadas por Laboratorio Veterquímica, en donde se hace una revisión de los medicamentos utilizados para el control de las enfermedades de peces (Bravo, 1992; 1998).

Existen diferentes vías o formas de aplicación de los medicamentos a los peces:

- **Tratamiento vía oral:** En este caso la droga se incorpora en el alimento y se suministra a través de esta vía a los peces. La dosis de medicamento generalmente es expresada en mg de ingrediente activo/ kilo de peces/ día, por el período de días necesarios para lograr la efectividad esperada de acuerdo a la droga suministrada.
- **Tratamiento por baño:** El medicamento es adicionado al agua de la unidad de cultivo a tratar, cerrando previamente la entrada y salida de agua para lograr un volumen de agua conocido y constante durante el tratamiento, el que por lo general dura 1 hora. Una vez finalizado el tratamiento se restaura el flujo normal de agua. La

dosis del medicamento es expresada en ppm o mg/L o ml/ L. dependiendo del tipo de producto.

- **Tratamiento por flujo:** En este caso se prepara una solución madre del medicamento, el cual es adicionado en la entrada de agua de la unidad de cultivo a tratar para que se diluya a través del agua por un tiempo determinado (normalmente 1 hora). Utilizado para el tratamiento de ovas y de alevines pequeños. La dosis del producto es expresada en ppm ó mg/L ó ml/ L. dependiendo del tipo de producto.
- **Tratamiento por inyección:** Normalmente utilizado para tratar un número reducido de peces, generalmente adultos valiosos (reproductores). El medicamento puede ser inyectado por diferentes vías: subcutánea. intraperitoneal o intramuscular. La dosis del producto es expresada en mg de ingrediente activo/ kilo de peces

En la Tabla N° 32 se listan las dosificaciones de los antimicrobianos reportados por el laboratorio de diagnóstico Aquatic Health (2004), utilizados por la industria salmonera Chilena para las patologías bacterianas presentes en el país. En este listado no está incluida la enrofloxacin, declarada por los laboratorios farmacéuticos distribuidores y también por las empresas distribuidoras de fármacos para uso en acuicultura. También es importante destacar que las dosis utilizadas no son coincidentes con las recomendaciones que aparecen en la literatura especializada (Tabla N° 4). Por otra parte, en la tabla N°32 se reportan los antibacterianos oxitetraciclina y eritromicina aplicados por inyección a los salmones en la fase de mar, vía de administración que no está autorizada para uso en peces por parte del SAG. En la fase de agua dulce se reportan los antibacterianos florfenicol, oxitetraciclina y amoxicilina aplicados por baño.

**Tabla N° 32:** Antibacterianos usados por la industria del salmón en Chile.

Patología	Antibacteriano	Vía de Administración	Dosis	Período Aplicación
<b>M A R</b>				
SRS	Flumequina	Oral	20-30 mg/kg pez/día	14 -21 días
	Ac. Oxolínico	Oral	20-30 mg/kg pez/día	14 -21 días
	Oxitetraciclina	Oral	100-120 mg/kg pez/día	14 -21 días
	Oxitetraciclina	inyectable	30-35 mg/ kg pez	
	Florfenicol	Oral	20 mg/kg pez/ día	10-14 días
BKD	Eritromicina	Oral	100 mg/ kgpez/ día	21 días
	Eritromicina	Inyectable	20 mg/kg pez	
	Oxitetraciclina	Oral	100-120 mg/kg pez/día	21 días
Furunculosis atípica	Flumequina	Oral	20-30 mg/kg pez/día	14 -21 días
	Ac. Oxolínico	Oral	20-30 mg/kg pez/día	14 -21 días
Vibriosis	Flumequina	Oral	20-30 mg/kg pez/día	14 -21 días
	Ac. Oxolínico	Oral	20-30 mg/kg pez/día	14 -21 días
	Oxitetraciclina	Oral	100-120 mg/kg pez/día	14 -21 días
Estreptococosis	Oxitetraciclina	Oral	100-120 mg/kg pez/día	21 días
	Eritromicina	Oral	50-100 mg/kg pez/día	12 -21 días
	Florfenicol	Oral	20 mg/kg pez/día	10 -14 días
<b>AGUA DULCE</b>				
Flavobacteriosis	Florfenicol	oral	20-25 mg/kg pez/día	10 -14 días
	Florfenicol	Baño	20 nppm	1 hora
	Oxitetraciclina	Oral	100-120 mg/kg pez/día	14 -21 días
	Oxitetraciclina	Baño	40-100 ppm	1 hora
	Amoxicilina	Oral	80-100 mg/kg pez/día	7-10 días
	Amoxicilina	Baño	80 ppm	1 hora
Yersiniosis	Sulfa+Trimetropin	Oral	33 mg/kg pez/día	7-10 días

Fuente: Aquatic Health. 2004

## **MOLUSCOS**

A diferencia de lo que ocurre con los peces, para los moluscos no existe información estandarizada acerca de las recomendaciones de uso y dosificación de fármacos para el control de las enfermedades (Alderman; Berthe; Elston, comunicación personal). De acuerdo a los antecedentes bibliográficos consultados, el antibiótico más usado en las larvas de pectínidos es el cloranfenicol aplicado por baño, cuyas concentraciones varían entre 0.25 a 8 mg por litro de agua. El cloranfenicol ha sido el fármaco de elección debido a que tiene un amplio espectro de acción contra diferentes bacterias y presenta una alta estabilidad en el agua de mar (Le Pennec y Prieur. 1977; Torkildsen y Magnesen. 2001; Uriarte et al. 2001), sin embargo el cloranfenicol ha sido asociado a la ocurrencia de anemia aplásica en el hombre por lo que su uso en animales destinados a consumo humano está prohibido en la mayoría de los países (Burka et al., 1997).

Como una forma de evitar el uso de antibióticos en los hatcheries de moluscos, se ha estado llevando a cabo experiencias con probióticos, bacterias benéficas que puedan reemplazar a los antibióticos, los cuales tienen la finalidad de reforzar el sistema inmune de las larvas sometidas a cultivo. Aun cuando todavía no están disponibles en el mercado estos productos para moluscos cultivados en el mar, existen investigaciones bastantes esperanzadoras llevadas a cabo en los Estados Unidos (Elston, comunicación personal). En Chile también se están realizando investigaciones en busca de probióticos (Rojas et al., 2001).

### **3.1.3 Prevención a través de vacunas**

Las vacunas son sin discusión las mejores herramientas en la prevención de las enfermedades, inducen inmunidad específica, lo que permite que los peces inoculados puedan enfrentar por si solo a los patógenos que provocan la infección. Las vacunas son específicas para cada enfermedad, están fabricadas con patógenos muertos o inactivados y tienen como objetivo activar la producción de anticuerpos específicos.

Las vacunas, además de reducir la dependencia a los antibióticos, tienen la habilidad de prevenir la aparición de enfermedades que no son tratables con sustancias antimicrobianas. Favorecen el estado de salud de los peces al reducir el impacto de infecciones crónicas y los peces vacunados tienden a tener una tasa de crecimiento mayor que la de los peces enfermos, lo que favorece a la producción. Con las vacunas se produce una disminución de los ejemplares portadores y por ende una reducción en la diseminación de los patógenos. Finalmente, a diferencia de los antibióticos, no generan residuos en el pez ni en el medio ambiente (Bravo, 2000).

Las primeras experiencias en el desarrollo de vacunas para el control de las enfermedades en los peces datan de 1942, previo a la segunda guerra mundial cuando Duff logró los primeros resultados para la producción de una vacuna contra la furunculosis. Sin embargo, fue solamente en los años 70's cuando se incrementó el interés por el desarrollo de las vacunas como un medio de controlar las enfermedades de los peces. La principal razón del largo período transcurrido desde las primeras experiencias hasta el desarrollo masivo de vacunas, fue la fascinación provocada por la sucesión de nuevos compuestos antimicrobianos que ingresaron al mercado veterinario inmediatamente después de finalizada la segunda guerra mundial. Durante este período, que podría ser denominado la era de la quimioterapia, el control de las enfermedades en los peces estaba basado en medidas de manejo, pero cuando estas medidas fallaban, como a menudo ocurrió, se recurría al uso de quimioterápicos (Evelyn, 1997).

A mediados de 1970 y junto con el incremento en el desarrollo de la salmonicultura, se vio reactivado el interés en el desarrollo de las vacunas como una forma de prevenir y mantener bajo control las enfermedades en los peces. La razón de esto obedece principalmente al alto costo que le significa a la industria el uso de los quimioterápicos; el corto efecto de protección obtenido con los antibióticos y antibacterianos disponibles; el incremento de resistencia de los patógenos frente a los quimioterápicos empleados para su control; el impacto de estos químicos en el medio ambiente y los tiempos de carencia

requeridos antes de disponer de los peces medicados para ser comercializados para consumo humano (Evelyn, 1997).

La aplicación de vacunas les permitió a países como Noruega disminuir drásticamente los niveles de antibacterianos utilizados para el control de las enfermedades de etiología bacteriana. En el año 2001 Noruega utilizó solo el 1% de los antimicrobianos aplicados en el año 1980, situación que se le atribuye además del uso de vacunas efectivas para las enfermedades presentes en los peces de cultivo, a la selección de centros de cultivos en lugares adecuados y al mejoramiento de las medidas de higiene y profilaxis (Lunestad, 2002).

En Chile, a diferencia de lo que ocurre en Europa y Norteamérica, las principales patologías que afectan a los salmónidos son causadas por patógenos intracelulares para los cuales aun no han sido desarrolladas vacunas que aseguren una completa efectividad en la prevención de estas enfermedades (100%), lo que obliga a utilizar fármacos. El desarrollo de vacunas para los patógenos intracelulares ha sido complejo, prueba de esto es que los principales productores de vacuna en el mundo llevan más de 5 años investigando en el desarrollo de una vacuna efectiva contra SRS y para el caso del BKD las investigaciones para la fabricación de una vacuna datan de inicios de los años 1970 en Norteamérica.

El uso de vacunas para peces en Chile está regulado por el Reglamento de Productos Farmacéuticos de Uso Exclusivamente Veterinario (DS N°139/95 del Ministerio de Agricultura). El uso de vacunas por la industria del salmón en Chile data de 1995, cuando se comenzó a comercializar la vacuna contra yersiniosis, sin embargo la primera autorización del SAG tiene registro a partir de Diciembre de 1997 (Tabla N° 33).

Las vacunas desarrolladas para la acuicultura pueden ser aplicadas a través de diferentes rutas, (inyección, inmersión u oral), siendo actualmente las inyectables la más utilizadas por su mejor acción y porque además es posible incluir en una sola

formulación más de un antígeno (vacunas polivalentes). A Abril del 2005 se tiene el registro para seis vacunas (Tabla N° 33), de las cuales una es oral y aun cuando cuenta con el registro del SAG, a la fecha no ha sido comercializada en el país. En la Tabla N°34 se listan las 14 vacunas con permisos especiales. Entre las vacunas que se comercializan en Chile se identifican las elaboradas con patógenos inactivados y las vacunas recombinantes, registrándose hasta la fecha, solo una vacuna para uso en peces fabricada con organismos vivos heterólogos (BKD de Novartis).

**Tabla N° 33:** Vacunas registradas por el SAG para uso en peces en Chile.

Registro	Enfermedad	Laboratorio	Administración	Fecha Autorización
355-B	Yersiniosis	Novartis	inmersión	31/12/1997
410-B	SRS	Lab. Recalcine	inyectable	30/09/1999
584-B	Yersiniosis	Schering-Plough	inmersión	25/10/1999
617-B	<i>Flavobacterium columnare</i>	Novartis	inmersión	27/01/2000
716-B	<i>Flavobacterium columnare</i> + <i>Yersinia ruckeri</i>	Novartis	inmersión	02/02/2001
734-B	BKD*	Novartis	inyectable	14/05/2001
1371-B	Yesiniosis	Schering Plough	oral	04/11/2002

**Fuente:** Servicio Agrícola Ganadero (SAG)

**Tabla N° 34:** Vacunas autorizadas con permiso especial.

Producto	Administración	Procedencia	Fecha autorización
IPN; inactivada	inyectable	Pharmaq AS; Noruega	31/08/2001
IPN; inactivada	inyectable	Novartis; Canadá	12/09/2001
IPN; recombinante	inyectable	Intervet Int.; Holanda	09/2001
IPN; recombinante	inyectable	Shering Plough; UK	09/2001
IPN; recombinante	oral	Schering-Plough; UK	
IPN + Furunculosis	inyectable	Pharmaq AS; Noruega	
IPN + Furunculosis + Vibriosis	inyectable	Pharmaq AS; Noruega	
IPN + Furunculosis	inyectable	Intervet Int.; Holanda	
SRS; recombinante	inyectable	Microteck Int.; Canadá	21/09/2004
SRS; inactivada	inyectable	Biogénesis.; Argentina	
IPN + Furunculosis	inyectable	Shering Plough; UK	
IPN + Vibriosis	inyectable	Intervet Int.; Holanda	
IPN + Vibriosis	inyectable	Novartis; Canadá	23/12/2004
IPN + Furunculosis + Vibriosis	inyectable	Novartis; Canadá	23/12/2004

**Fuente:** Servicio Agrícola Ganadero (SAG)

Además de las vacunas señaladas anteriormente, a la fecha se han autorizado autovacunas contra los siguientes patógenos:

- *Flavobacter psychrophilus*, disponible a partir del 28/11/2000; aplicada por inmersión.
- *Streptococcus spp*, disponible desde el 25 de Febrero del 2004; aplicada por inyección.
- *Vibrio spp*, disponible desde el 4 de Marzo del 2004; aplicada por inyección.

- *Vibrio spp.* , aplicada por inmersión y disponible a apartir del 16/11/2004.

En el último año, todos los esfuerzos han sido enfocados por parte de los laboratorios farmacéuticos tanto extranjeros como nacionales a la obtención de vacunas recombinantes para el control de la enfermedad richettsial SRS, las cuales están disponibles en el mercado a partir del 21 de Septiembre de 2004, fecha en la cual el SAG otorgó la autorización para la importación y venta de Bayovac-SRS (Bayer).

### **3.2. a DESARROLLO METODOLOGICO**

Para dar cumplimiento al objetivo específico N°3, se elaboraron Tablas y Gráficos con la información de los productos químicos señalados en las encuestas. Al no tener respuesta por parte de las empresas usuarias de los productos farmacéuticos, no se logró colectar la información referida a:

- principio activo
- producto comercial
- registro
- dosis del tratamiento
- duración del tratamiento
- forma de administración
- tiempo de carencia

### **3. 3.a RESULTADOS**

#### **3.3.1 Relación del uso de fármacos con los recursos en estudio**

En la Tabla N° 35 se observa el listado de antibacterianos declarados por los productores para los distintos recursos sometidos a cultivo, registrándose información de enrofloxacin y sarafloxacin en peces, productos que no han sido autorizados por el SAG. Para el caso de los moluscos, se pudo detectar el cloranfenicol usado en ostiones,

el cual no está autorizado para ser usado en animales para consumo humano.

**Tabla N° 35:** Antibacterianos usados por recurso.

ANTIBACTERIANO	PECES	MOLUSCOS	
		Abalones	Ostiones
Amoxicilina	X		X
Cloranfenicol			X*
Eritromicina	X		
Oxitetraciclina	X		X
Florfenicol	X		X
Acido oxolínico	X		
Flumequina	X		
Enrofloxacina	X		
Sarafloxacina	X		
Sulfa+Trimetropin		X	X

\* usado por centro de investigación

## PECES

**Relación del uso de fármacos con las patologías que afectan a los salmones de cultivo:** Al no tener respuesta del total de las empresas productoras de salmón, fue imposible hacer un análisis objetivo de lo que ocurre con el uso de fármacos en esta industria. Solo fue posible entregar un listado de los productos farmacológicos asociados a las patologías declaradas por las 14 empresas que respondieron la encuesta (Tabla N° 36), correspondientes al 25% del universo encuestado.

**Tabla N° 36:** Listado de antibacterianos declarados para las diferentes patologías que afectan a los salmones de cultivo.

FÁRMACO	VIA DE ADMINISTRACION	PATOLOGÍA
<b>Fase Agua Dulce</b>		
Acido oxolínico	Oral	S/D
Amoxicilina	Oral	Flavobacteriosis
Enrofloxacina	Oral	S/D
Eritromicina	Oral	BKD
Flumequina	Baño	Flavobacteriosis
Flumequina	Oral	Flavobacteriosis; Furunculosis atípica
Florfenicol	Oral	Flavobacteriosis.
Oxitetraciclina	Oral	Flavobacteriosis
<b>Fase Esmoltificación</b>		
Acido Oxolínico	Oral	S/D
Enrofloxacina	Oral	S/D
Flumequina	Oral	SRS; Flavobacteriosis
Florfenicol	Oral	SRS; Furunculosis atípica
Oxitetraciclina	Oral	Flavobacteriosis
<b>Fase Mar</b>		
Acido Oxolínico	Oral	SRS; Furunculosis atípica.
Enrofloxacina	Oral	SRS
Florfenicol	Oral	BKD; SRS
Flumequina	Oral	SRS; Furunculosis atípica
Oxitetraciclina	Inyectable	SRS
Oxitetraciclina	Oral	SRS; BKD; Furunculosis atípica
Sarofloxacina	Oral	SRS

S/D: Sin Declarar.

Entre los productos declarados, los antibacterianos enrofloxacina y sarafloxacina no están autorizados por el SAG. Lo mismo ocurre para los antiparasitarios formalina, ivermectina y verde de malaquita. Este último con prohibición estricta de uso en Chile a partir de Abril del 2004 (SAG. 2004). El verde de malaquita al no contar con el valor de LMR se ha convertido en un químico ilegal para uso en acuicultura tanto en Chile como en el resto del mundo. En Escocia fue prohibido su uso en Junio del 2002 y en Francia a partir de Marzo del 2003.

**Relación del uso de fármacos con las etapas de crianza de los salmones:** En la Tabla N° 37 se registran los antibacterianos declarados por las empresas productoras, de acuerdo a la etapa de cultivo. Como en el caso anterior, aparecen productos no autorizados por el SAG para uso en acuicultura. Dentro de los antibacterianos aparecen la enrofloxacin y la sarafloxacin y entre los antiparasitarios aparece la formalina, la ivermectina y el verde de malaquita.

**Tabla N° 37:** Fármacos usados en salmones por etapa de cultivo.

Fármaco	Agua Dulce	Esmoltificación	Mar
<b>ANTIBACTERIANOS</b>			
Acido Oxolínico	X	X	X
Amoxicilina	X		
Eritromicina	X		X
Enrofloxacin*	X	X	X
Florfenicol	X	X	X
Flumequina	X	X	X
Oxitetraciclina	X	X	X
Sarofloxacin*			X
<b>ANESTÉSICOS</b>			
Eugenol (Aquí - S)	X		X
Benzocaína	X	X	X
Tricaina (MS-222)	X		
<b>ANTIPARASITARIOS</b>			
Benzoato de Emamectina	X		X
Bronopol	X		
Cloramina-T	X		
Cloruro de Benzalconio	X		
Formalina*	X		
Ivermectina*			X
Verde Malaquita*	X		
Sal Común	X		

(\*) Productos no autorizados por el SAG

En las Tablas N° 38, N° 39 y N° 40, se lista la variedad de fármacos y anestésicos declarados por las 14 empresas que respondieron la encuesta, los cuales fueron

segmentados de acuerdo a las etapas de crianza que presentan los salmónidos y la vía de administración. En la Tabla N° 38 se observa que tanto la oxitetraciclina como la eritromicina se declaran haber sido suministradas en forma inyectable para la etapa de crianza en mar, vía de administración que no está autorizada para uso en peces por parte del SAG, lo que es coincidente con lo reportado en la Tabla N°32 por parte del laboratorio de diagnóstico Aquatic Health. Tanto para la flumequina como para la oxitetraciclina se reporta su aplicación por baños en agua dulce y solo para la oxitetraciclina su aplicación por baños en agua de mar.

**Tabla N° 38:** Antibacterianos declarados por las empresas salmoneras.

		1999	2000	2001	2002	2003
<b>Agua Dulce</b>						
Acido Oxolinico	Oral			X		X
Amoxicilina	Oral		X		X	
Enrofloxacina	Oral	X	X		X	
Florfenicol	Oral	X	X	X	X	X
Eritromicina	Oral	X		X	X	X
Flumequina	Baño	X	X	X	X	X
	Oral	X	X	X	X	X
Oxitetraciclina	Baño	X	X	X	X	X
	Oral		X	X	X	X
<b>Fase Mar</b>						
Acido Oxolinico	Oral			X	X	X
Enrofloxacina	Oral				X	
Florfenicol	Oral			X	X	X
Eritromicina	Inyectable	X	X	X		
Flumequina	Oral			X	X	X
Oxitetraciclina	Oral	X	X	X	X	X
	Baño					X
	Inyectable	X	X	X	X	X
Sarofloxacina	Oral					X

**Tabla N° 39:** Antiparasitarios declarados por las empresas salmoneras.

		1999	2000	2001	2002	2003
<b>Agua Dulce</b>						
Emamectina	Oral			X	X	X
Bronopol	Baño			X	X	X
Cloramina T	Baño	X	X	X	X	X
Cloruro de Benzalconio	Baño		X			
Formalina	Baño	X	X	X	X	X
Verde Malaquita	Baño	X	X	X	X	X
Sal Común (NaCl)	Baño	X	X	X	X	X
<b>Fase Mar</b>						
Emamectina	Oral		X	X	X	X
Ivermectina	Oral		X	X	X	

**Tabla N°40:** Anestésicos declarados por las empresas salmoneras.

		1999	2000	2001	2002	2003
<b>Agua Dulce</b>						
Benzocaína		X	X	X	X	X
Tricaine			X	X	X	X
Iso-Eugenol						X
<b>Fase Mar</b>						
Benzocaína		X	X	X	X	X
Tricaine						
Iso-Eugenol				X	X	X

**Plantas de alimento:** Considerando que solo se logró el 14,3% de respuesta del universo de 7 plantas de alimento encuestadas, no fue posible realizar ningún análisis al no contar con la información solicitada, por lo que solamente se segmentó la información entregada de acuerdo a productos utilizados en agua dulce y mar (Tabla N° 41).

**Tabla N° 41:** Fármacos declarados por planta de alimento.

Fármaco	Agua dulce	Mar
Acido oxolínico	X	X
Eritromicina		X
Oxitetraciclina		X
Emamectina		X

**Relación del uso de fármacos con la producción de salmones:** Considerando que no es posible hacer un análisis con la información reportada por las empresas salmoneras, se utilizaron los datos declarados por los laboratorios farmacéuticos, considerando que la información recopilada corresponde al 87% del universo y asumiendo que los antibióticos comercializados fueron suministrados en el mismo período (año). En la Tabla N° 42 se observa la relación de uso de fármacos por tonelada de salmón producido. Para el caso de los antibacterianos, la relación es más o menos constante para los años de estudio, fluctuando entre un 0,21 kg de ingrediente activo por tonelada de salmón producida (año 2000) a 0,28 kg/ton para el año 2003, período en el que se registra el mayor volumen de comercialización de antibacterianos. Para el caso de los antiparasitarios, también se observa un incremento en la relación de producto comercializado v/s tonelada producida, lo que está básicamente relacionado con el incremento en el uso de bronopol para combatir saprolegnia. Para el caso de la formalina y nuvan, se sumaron las cifras reportadas por los laboratorios farmacéuticos y empresas distribuidoras de fármacos.

**Tabla N°42:** Relación fármacos comercializados v/s producción de salmones.

Año	Producción Salmones (Ton.)	Total Antibacterianos (Kg)	Relación Kg/ Ton.	Total Antiparasitarios (Kg)	Relación Kg/ Ton.	Total Anestésicos (Kg)	Relación Kg/ Ton.
1999	230.159	58.334	0,253	8.671,6	0,038	1.055,8	0,005
2000	342.406	70.249	0,205	46.553,1	0,136	1.920,8	0,006
2001	504.422	133.815	0,265	44.953,8	0,089	2.265,0	0,004
2002	482.392	119.917	0,249	72.183,2	0,150	3.110,0	0,006
2003	486.837	134.163	0,276	195.220,5	0,401	3.535,0	0,007

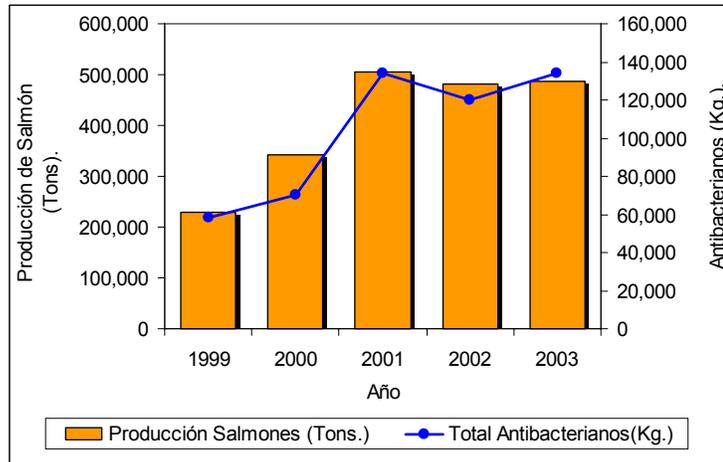


Figura N° 9: Producción de salmón v/s antibacterianos comercializados.

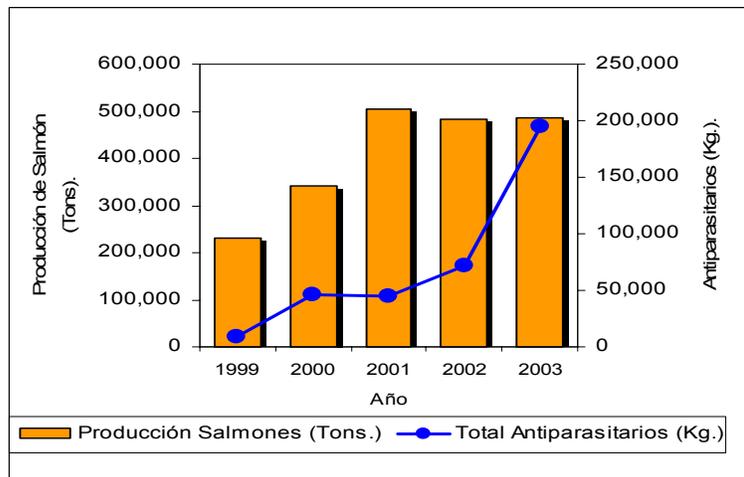


Figura N° 10: Producción de salmón v/s antiparasitarios comercializados.

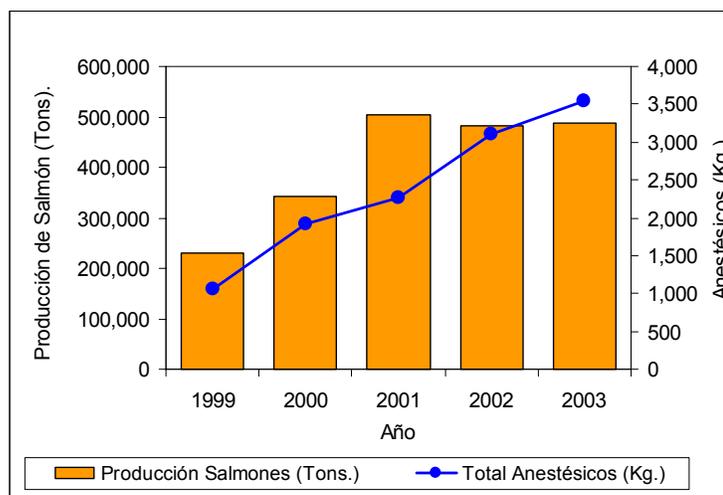


Figura N° 11: Producción de Salmón v/s anestésicos comercializados.

## MOLUSCOS

Considerando que se logró el 100% de respuesta por parte de las empresas productoras de ostiones y abalones, el análisis fue enfocado desde tres puntos de vista. Primero, análisis conjunto de ostiones y abalones, y luego un análisis detallado por producto. En la Tabla N° 43 se puede observar la producción de moluscos, (ostiones y abalones) desde el año 1999 al 2003, en donde se observa una clara dominancia en volumen por parte de la producción de ostiones (sobre el 99%).

**Tabla N° 43:** Volúmenes de producción de abalones y ostiones en el período de estudio.

Año	Producción Abalones (Ton.)	% Crecimiento	Producción Ostiones (Ton.)	% Crecimiento	Total Moluscos (Ton.)	% Crecimiento
1999	48		20.668		20.716	
2000	66	37,5%	19.018	-8,0%	19.084	-7,9%
2001	73	10,6%	18.607	-2,2%	18.680	-2,1%
2002	113	54,8%	15.124	-18,7%	15.237	-18,4%
2003	81	-28,3%	14.849	-1,8%	14.930	-2,0%
<b>%Part.</b>	<b>0,43%</b>		<b>99,57%</b>		<b>88.647</b>	

En la Tabla N° 44 se observan los volúmenes de antibacterianos utilizados por tonelada de producción, registrándose un incremento desde el año 1999 (0,010 kg. /Ton) al año 2003 (0,021 Kg/Ton.), utilizados principalmente en los hatcheries de ostiones. En el caso de los desinfectantes se observa una disminución en los volúmenes entre los años 1999 al 2003, pero también se registra una disminución en los volúmenes de producción, lo que de acuerdo a la Tabla N° 43, es consecuencia directa de la disminución en la producción de ostiones.

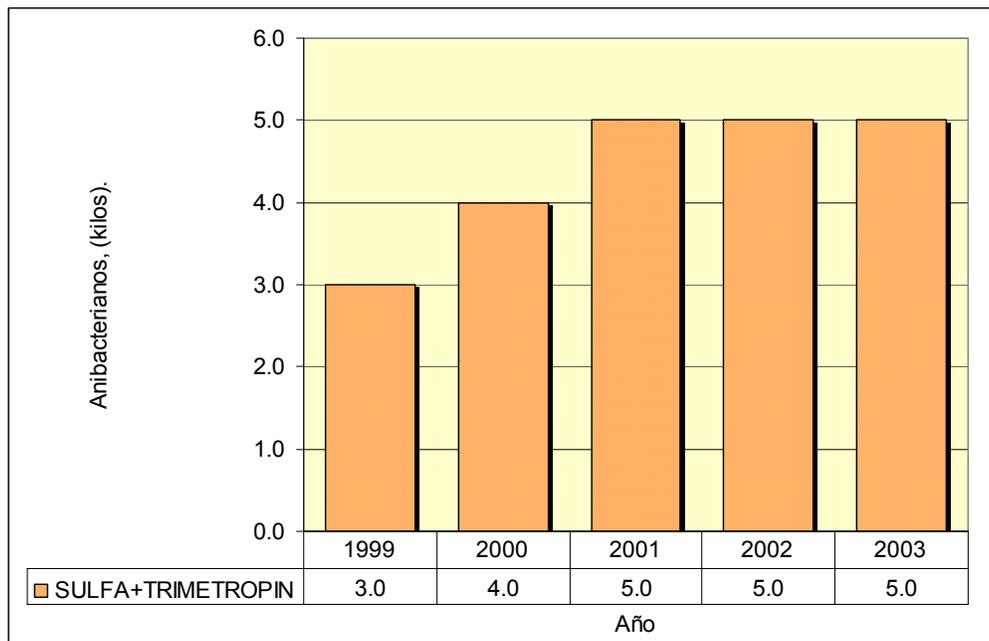
**Tabla N° 44:** Relación fármacos informados v/s producción de moluscos.

Año	Producción Moluscos (Ton.)	Total (Kg)		Total (L)		Total (Kg)	
		Antibacterianos	Kg/Ton.	Desinfectantes	L/Ton.	Anestésicos	Kg/Ton.
1999	20.716,0	203,0	0,010	12.636,0	0,610	58,0	0,003
2000	19.084,0	204,4	0,011	12.800,5	0,671	72,5	0,004
2001	18.680,0	315,4	0,017	7.106,0	0,380	79,0	0,004
2002	15.237,0	326,3	0,021	9.580,7	0,629	51,0	0,003
2003	14.930,0	317,5	0,021	10.803,5	0,724	76,0	0,004

**Empresas productoras de abalón:** De acuerdo a lo registrado en la Tabla N° 45, el único fármaco declarado por la industria de abalones entre los años 1999 y 2003 es la Sulfa-Trimetropin, fármaco que se declaró ser usado para el control de la enfermedad bacteriana Vibriosis. Los volúmenes anuales utilizados son del orden de los 0,06 kg/tonelada de abalones producidos, registrándose un leve incremento solo para el año 2000, donde la relación subió a 0,08 kg de sustancia activa/tonelada de abalones producidos. En la Tabla N°46 (Figura N°13), se observa la variedad de desincrustantes y desinfectantes que son usados por la industria del abalon, destacandose para el año 2003 una mayor participación del ácido muriático (35,22%) y bajando considerablemente desde el año 2000 la participación del Hipoclorito (HClO<sub>2</sub>). En la Tabla N°47 se registran los inductores de desove y anestésicos utilizados por la industria abalonera, los que corresponden principalmente a benzocaina y Tris grado Buffer seguido por C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>N<sub>03</sub> Y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. No obstante ello, el producto constantemente utilizado es la benzocaina con un máximo de 40 litros en el año 2001 y un mínimo de 28 para el año 1999, obteniendo una relación anual promedique va desde 0,44 a 0,61 litros/ toneladas producción /año.

**Tabla N°45:** Antibacterianos (producto activo) utilizados por las empresas productoras de abalones entre los años 1999 - 2003.

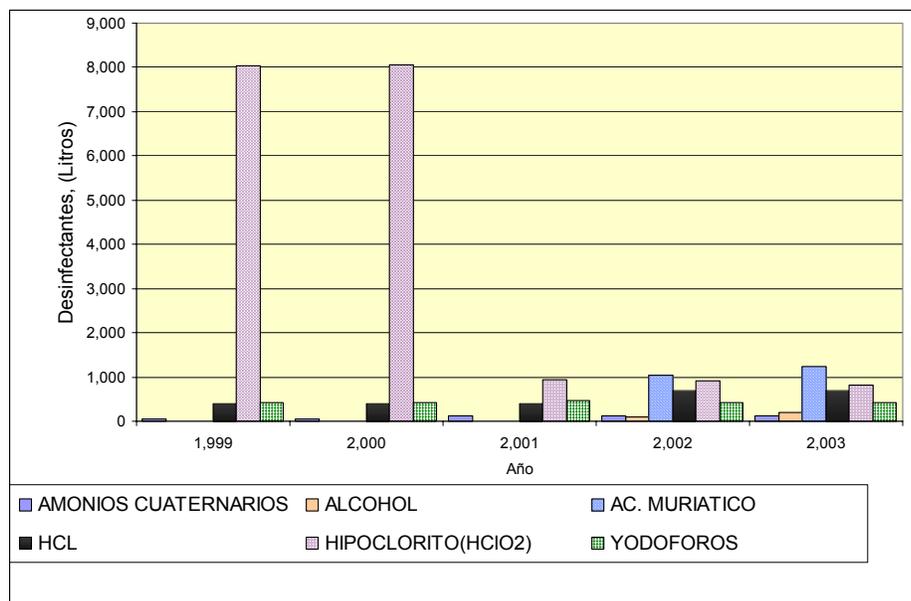
PRINCIPIO ACTIVO	VOLUMEN (Kg ingrediente activo)				
	1999	2000	2001	2002	2003
Sulfa+Trimetropin	3,0	4,0	5,0	5,0	5,0
TOTAL	3,0	4,0	5,0	5,0	5,0
Incremento/Año		33,3%	25,0%	0,0%	0,0%
Producción Abalón/Año	48	66	73	59	81
<b>Kg. antibacteriano/Ton producción</b>	<b>0,06</b>	<b>0,06</b>	<b>0,07</b>	<b>0,08</b>	<b>0,06</b>



**Figura N° 12:** Volúmenes de Antibacterianos utilizados por las empresas productoras de abalones entre los años 1999 – 2003.

**Tabla N° 46:** Desinfectantes y Desincrustantes utilizados por las Empresas productoras de abalones entre los años 1999 - 2003.

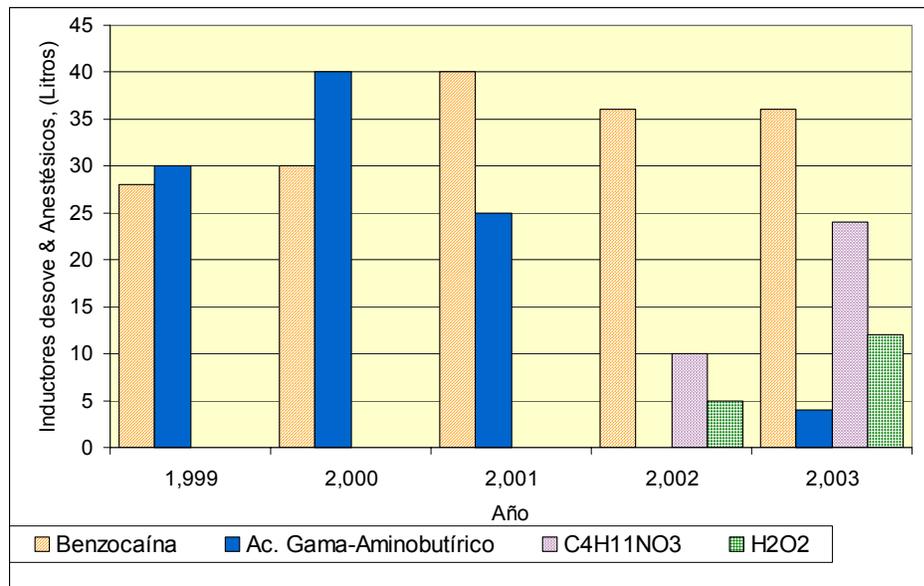
PRODUCTO	VOLUMEN (L)									
	1999	%	2000	%	2001	%	2002	%	2003	%
Amonios cuaternarios	60	0,67%	60	0,67%	120	6,19%	120	3,62%	120	3,41%
Alcohol	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	110	3,32%	210	5,96%
Ac. muriatico	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	1.030	31,11%	1.240	35,22%
HCL	400	4,49%	400	4,48%	400	20,62%	700	21,14%	700	19,88%
Hipoclorito(HClO2)	8.025	90,12%	8.050	90,15%	940	48,45%	920	27,79%	820	23,29%
Yodoforos	420	4,72%	420	4,70%	480	24,74%	431	13,02%	431	12,24%
<b>TOTAL</b>	<b>8.905</b>		<b>8.930</b>		<b>1.940</b>		<b>3.311</b>		<b>3.521</b>	
<b>Incremento anual (%)</b>			<b>0,28%</b>		<b>-78,28%</b>		<b>70,67%</b>		<b>6,34%</b>	
<b>Producción Abalón/Año/Ton.</b>	<b>48</b>		<b>66</b>		<b>73</b>		<b>59</b>		<b>81</b>	
<b>Kg /Ton producción</b>	<b>185.521</b>		<b>135.303</b>		<b>26.575</b>		<b>56.119</b>		<b>43.469</b>	



**Figura N° 13:** Volúmenes de Desinfectantes y de Desincrustantes utilizados por las empresas productoras de abalones entre los años 1999-2003.

**Tabla N° 47:** Inductores del desove y anestésicos utilizados por las Empresas productoras de abalones entre los años 1999 - 2003.

PRODUCTO	VOLUMEN (Lt)									
	1999	%	2000	%	2001	%	2002	%	2003	%
Benzocaína	28	48,28%	30	42,86%	40	61,54%	36	70,59%	36	47,37%
Ac. Gama-Aminobutírico (GABA)	30	51,72%	40	57,14%	25	38,46%	0	0	4	5,26%
C <sub>4</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> (Tris grado Buffer)	0	0	0	0	0	0	10	19,61%	24	31,58%
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	0	0	0	0	0	0	5	9,8%	12	15,79%
TOTAL	58		70		65		51		76	
<i>Incremento/Año</i>			20,7%		-7,1%		-21,5%		49,0%	
Producción abalón /Año	48		66		73		59		81	
<i>Kg./Ton.producción</i>	1,21		1,06		0,89		0,86		0,94	



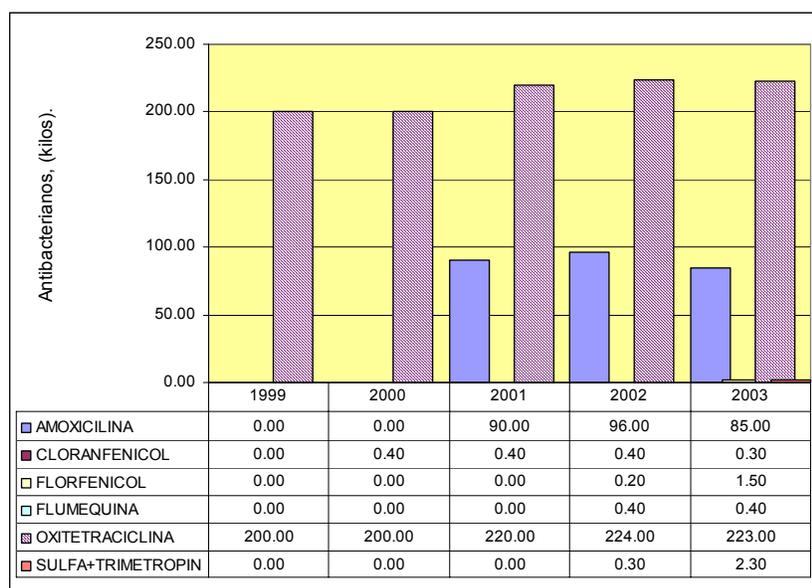
**Figura N° 14:** Volúmenes de Inductores de desove y de Anestésicos utilizados por las Empresas Productoras de abalones entre los años 1999-2003.

**Empresas productoras de ostión:** Los fármacos y químicos solo son empleados en los hatcheries para el control de patógenos bacterianos. A diferencia de lo que ocurre con la industria del abalón, para el caso de ostiones la variedad de antibacterianos empleados es mayor. La oxitetraciclina es el antibacteriano que mostró una mayor participación anual para todo el período de estudio (Tabla N° 48; Figura N° 15).

En la Tabla N° 49 se registra los volúmenes de desinfectantes y desincrustantes utilizados por los hatcheries de ostiones y en la Tabla N°50 se registran los volúmenes de inductores del desove que tienen registros para los años 1999 al 2001. No se registra uso de estos químicos para los años 2002 y 2003.

**Tabla N° 48:** Antibacterianos (producto activo) utilizados por las empresas productoras de ostiones entre los años 1999 - 2003.

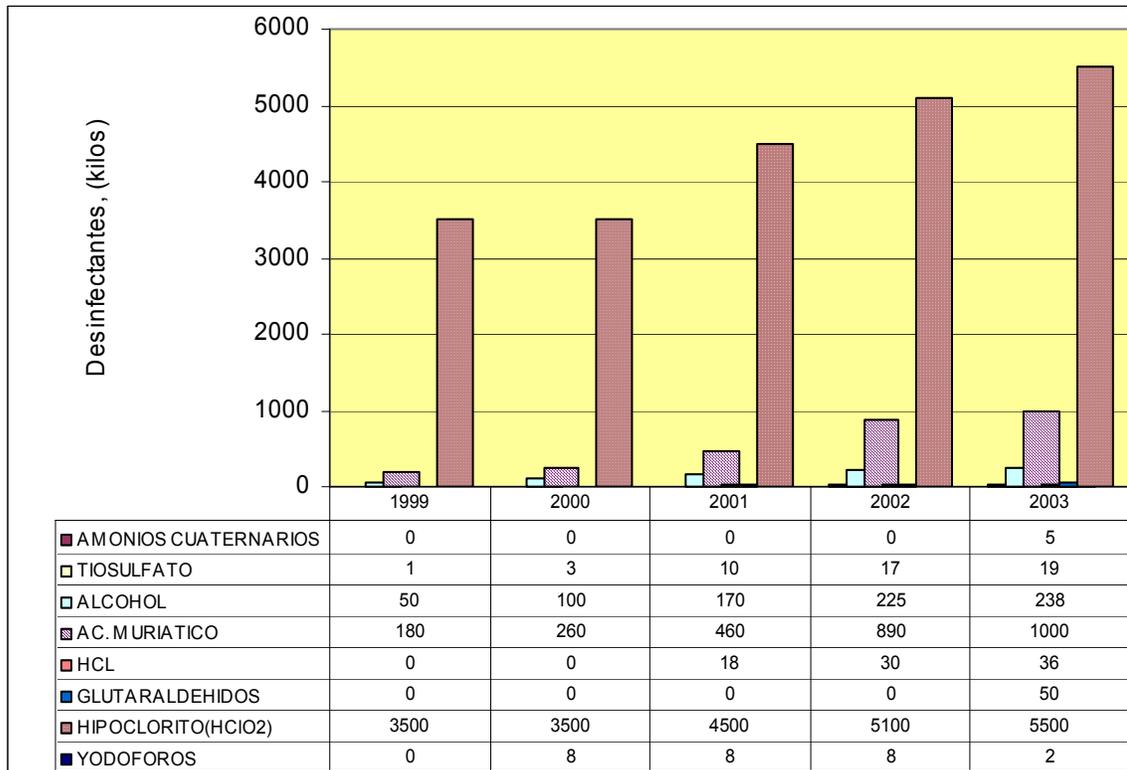
PRINCIPIO ACTIVO	VOLUMEN (Kg ingrediente activo)									
	1999	%	2000	%	2001	%	2002	%	2003	%
Amoxicilina	0	0,0%	0	0,0%	90	28,9%	96,0	29,9%	85,0	27,23%
Cloranfenicol	0	0,0%	0,4	0,2%	0,4	0,13%	0,4	0,12%	0,3	0,1%
Florfenicol	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,2	0,06%	1,5	0,48%
Oxitetraciclina	200,0	100%	200	99,8%	220	70,9%	224	69,8%	223	71,5%
Sulfa+trimetropin	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,3	0,09%	2,3	0,74%
<b>TOTAL</b>	<b>200,0</b>		<b>200,4</b>		<b>310,4</b>		<b>320,9</b>		<b>312,1</b>	
<b>Incremento/Año</b>			<b>0,20%</b>		<b>54,89%</b>		<b>3,38%</b>		<b>-2,74%</b>	
Producción Ostiones/Año	20.668		19.018		18.534		15.124		14.849	
<b>Kg. Antibacteriano / Ton producción</b>	<b>0,0097</b>		<b>0,0105</b>		<b>0,0167</b>		<b>0,0212</b>		<b>0,021</b>	



**Figura N° 15:** Volúmenes de antibacterianos utilizados por las Empresas productoras de Ostiones entre los años 1999-2003.

**Tabla N° 49:** Desinfectantes y Desincrustantes utilizados por las empresas productoras de ostiones entre los años 1999 - 2003.

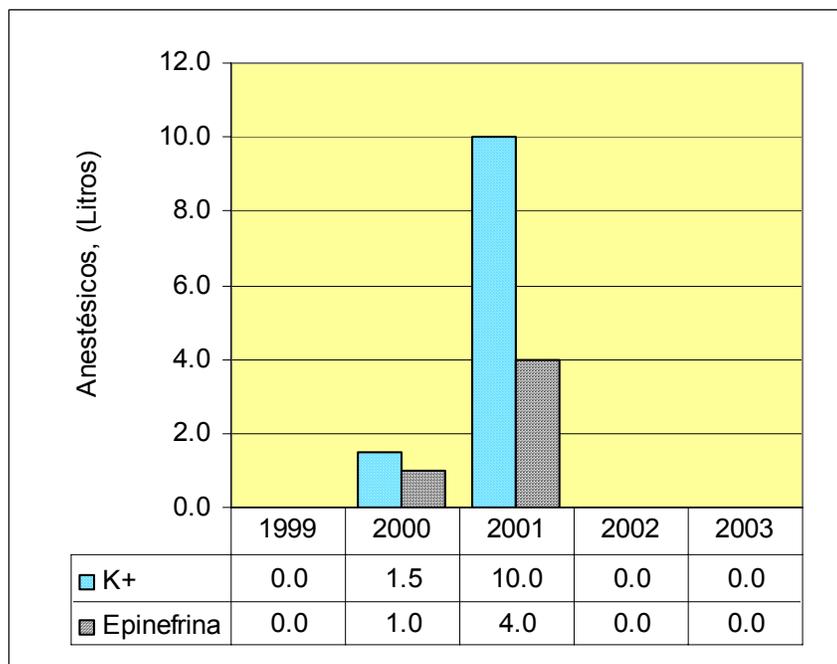
PRODUCTO	VOLUMEN (L )									
	1999	%	2000	%	2001	%	2002	%	2003	%
AMONIOS CUATERNARIOS	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	5	0,07%
TIOSULFATO	1	0,03%	3	0,06%	10	0,19%	17	0,26%	19	0,27%
ALCOHOL	50	1,34%	100	2,58%	170	3,29%	225	3,59%	238	3,47%
AC. MURIATICO	180	4,8%	260	6,72%	460	8,9%	890	14,2%	1000	14,6%
HCL	0	0,00%	0	0,0%	18	0,35%	30	0,48%	36	0,53%
GLUTARALDEHIDOS	0	0,00%	0	0,0%	0	0,00%	0	0,00%	50	0,73%
HIPOCLORITO(HClO <sub>2</sub> )	3.500	93,8%	3.500	90,4%	4.500	87,1%	5.100	81,34%	5.500	80,3%
YODOFOROS	0	0,0%	8	0,21%	8	0,15%	8	0,13%	2	0,03%
<b>TOTAL</b>	<b>3.731</b>		<b>3.871</b>		<b>5.166</b>		<b>6.270</b>		<b>6.850</b>	
<b>Incremento/Año</b>			<b>3,74%</b>		<b>33,47%</b>		<b>21,36%</b>		<b>9,25%</b>	
Producción Ostiones/año	20.668		19.018		18.534		15.124		14.849	
Kg Desinfectantes /Ton. Prod.	0,1805		0,2035		0,2787		0,4146		0,4613	



**Figura N° 16:** Volúmenes de Desincrustantes y de Desinfectantes utilizados por las Empresas productoras de Ostiones entre los años 1999-2003.

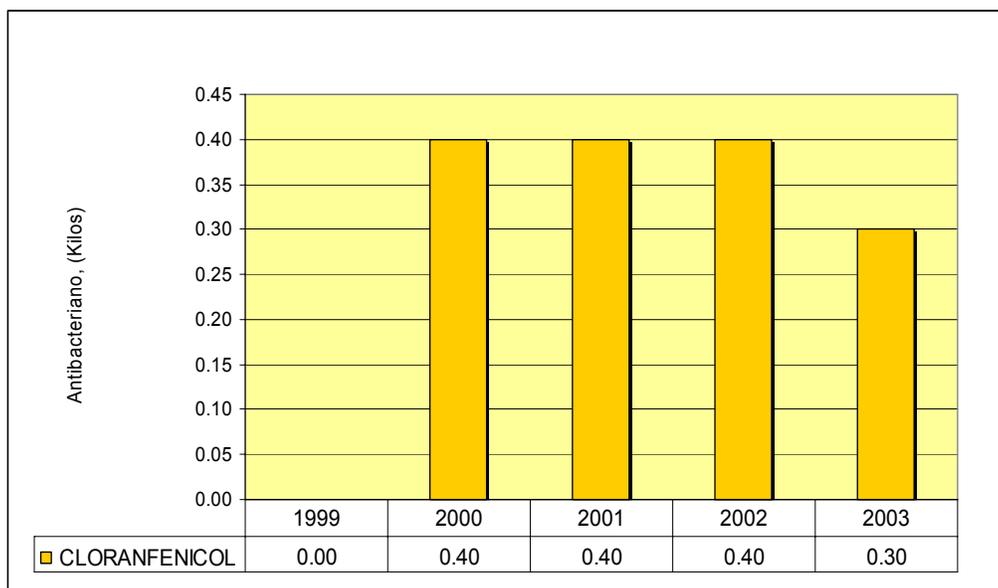
**Tabla N° 50:** Inductores del desove utilizados por las empresas productoras de ostiones entre los años 1999 - 2003.

PRODUCTO	VOLUMEN (L)									
	1999	%	2000	%	2001	%	2002	%	2003	%
Cloruro de Potasio (Fijación)	0	0,0%	1,5	60,0%	10,0	71,43%	0	0,0%	0	0%
Epinefrina (Fijación)	0	0,0%	1,0	40,0%	4,0	28,57%	0	0,0%	0	0%
<b>TOTAL</b>	<b>0</b>		<b>2,5</b>		<b>14,0</b>		<b>0</b>		<b>0</b>	<b>0%</b>
<i>Incremento/Año</i>					<b>460,0%</b>					
Producción Ostiones/Año	20.668		19.018		18.534		15.124		14.849	
<i>Incremento/Año</i>			<i>0,0001</i>		<i>0,0008</i>					



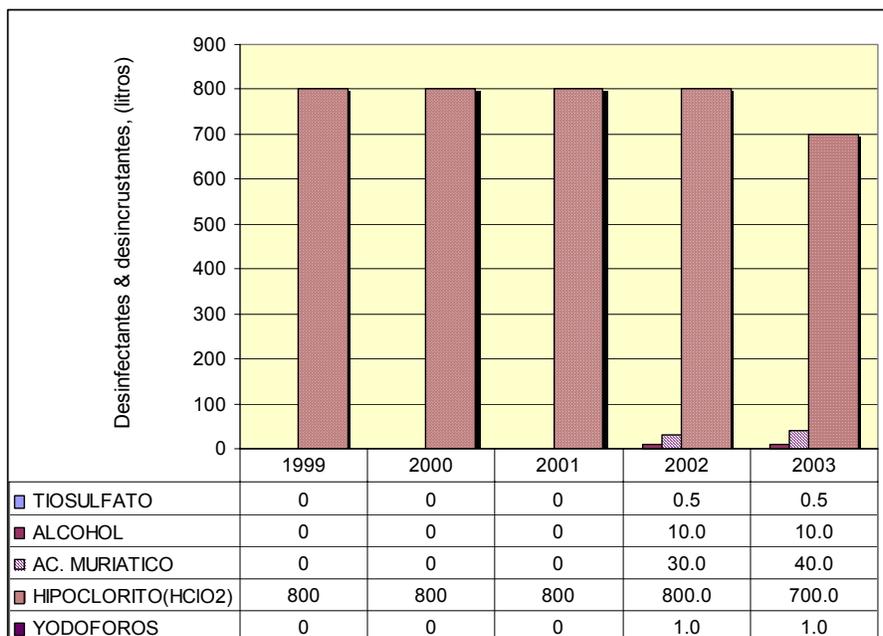
**Figura N° 17:** Volúmenes de inductores del desove utilizados por las Empresas productoras de Ostiones entre los años 1999-2003.

**Institutos de Investigación:** La información generada por los centros de investigación que tienen producción de ostiones y abalones fue procesada separadamente de lo reportado por la industria. De acuerdo a lo reportado por las instituciones de investigación (Figura N° 17), solo una de éstas declaró el uso de cloranfenicol en bajas concentraciones anuales durante el período de estudio. El cloranfenicol ha sido asociado a la ocurrencia de anemia aplásica en el hombre por lo que su uso en animales destinados a consumo humano está prohibido en la mayoría de los países (Burka et al. 1997). En Chile su uso no está autorizado por el SAG para el tratamiento de animales destinados a consumo humano (Abril. 2004).

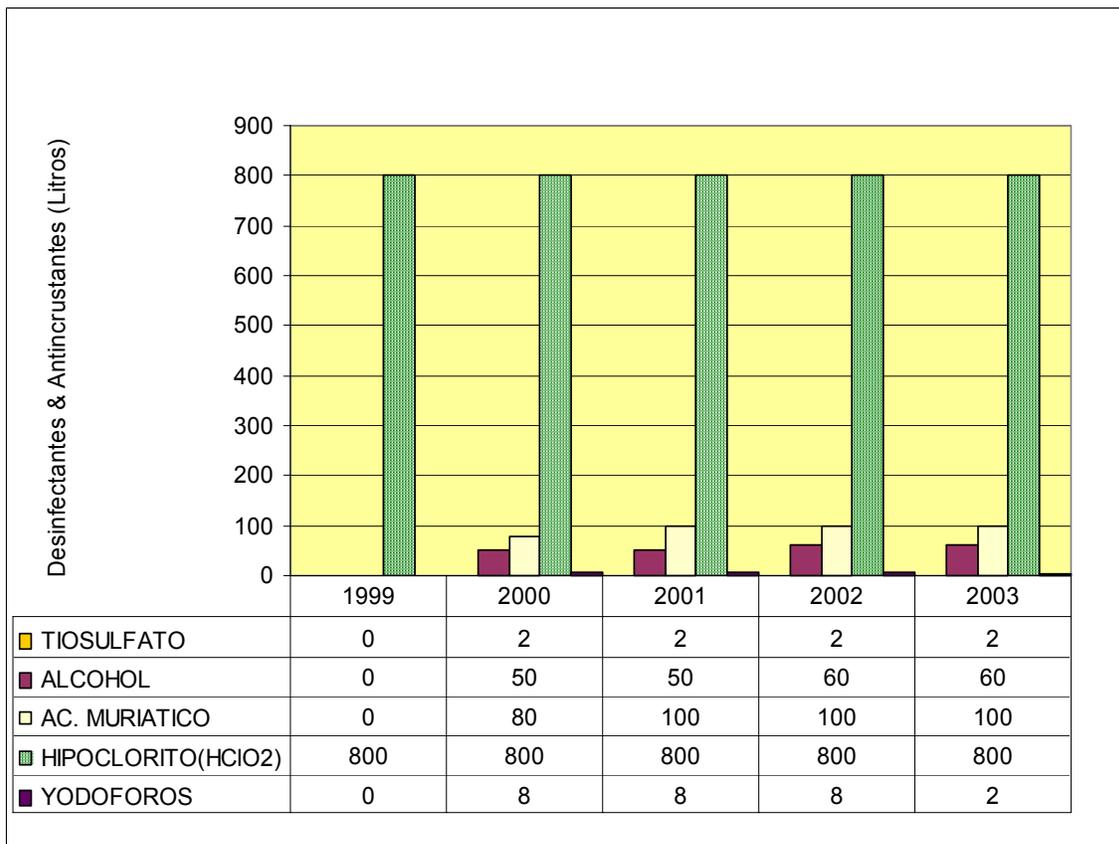


**Figura N° 18:** Kilos de antibacterianos (producto activo) utilizados por las Instituciones entre los años 1999-2003.

En las Figuras N° 19 y N°20 se observa la variedad y evolución de los desinfectantes y anti-incrustantes utilizados por los centros de investigación tanto para abalones como para ostiones.



**Figura N°19:** Volúmenes de Desinfectantes y Desincrustantes utilizados por las Instituciones productoras de abalones entre los años 1999-2003.



**Figura N° 20:** Litros de Desinfectantes y Desincrustantes utilizados por las Instituciones productoras de ostras entre los años 1999-2003.

### 3.3.2 Perspectiva Económica

Los costos de producción de salmón y truchas puestos en el agua fluctúan entre los US\$1,5 y US\$ 1,7 por kilo de pez, dependiendo de la especie (Aqua Chile, comunicación personal). De acuerdo a la información obtenida directamente de la industria, las mortalidades registradas en la etapa de engorda para las respectivas especies son 24% para el salmón coho; 18% para la trucha arcoiris y 12% para el salmón del Atlántico (Aqua Chile, comunicación personal).

Para el caso del salmón coho, se reportan costos por efecto de los medicamentos del orden de los US\$ 0,06 / kilo y US\$ 0,07 / kilo por efecto de las mortalidades registradas en el período de crianza en el mar (Aqua Chile, comunicación personal).

### Costos generados por el uso de medicamentos

En la Tabla N° 52 se observa la evolución de los costos en los cuales incurre la industria por efecto de los medicamentos aplicados para el control de las patologías, registrándose para el año 2003 US\$ 0,03 por kilo de salmón cosechado. Este análisis se hizo en base al 87% de respuesta obtenida por los laboratorios encuestados y en base a los precios obtenidos desde los laboratorios farmacéuticos (Tabla N°51). Para efecto de los costos anuales, se tomó en consideración los precios de los fármacos al año 2005, por lo tanto no se visualiza el efecto que la disminución de los precios ha tenido sobre los costos totales anuales en el período de estudio, ya que por ejemplo, para el ácido oxolínico (80% de ingrediente activo), el precio tranzado en el año 2000 fue de \$31.800/ Kg (Lab. Chile) y al año 2005 es de \$18.000/ Kg (Aquaforma), registrándose una disminución del orden del 43,4% en el período de 5 años.

**Tabla N° 51:** Precios antimicrobianos comercializados en Chile.

Producto Activo	Precio (\$) Año 2000	Precio (\$) Año 2005
<b>Antibacterianos</b>		
Acido oxolínico (80%)	31.800	18.000
Amoxicilina (50%)		42.300
Enrofloxacina (80%)	23.950	
Enrofloxacina (5%) 250 ml		12.000
Eritromicina (80%)	22.000 (50%)	45.317
Florfenicol (50%)	208.000	195.700
Flumequina (80%)	12.000	9.100
Oxitetraciclina (80%)	4.600	4.750

Oxitetraciclina (20%) 100 ml	8.500	4.000
Sulfa+Trimetropin*		
<b>Antiparasitarios</b>		
Bronopol (50%)		17.400
Cloramina –T (80%)/ L		6.475
Formalina comercial		880
Emamectina (0,2%)	114.000	39.326
Ivermectina (1%) /L	52.000	
Cipermetrina*		
Nuvan (Diclorvos)/L	10.000	
<b>Anestésicos</b>		
Benzocaina / L		5.292
Iso-Eugenol (50%)/L		127.600
Tricaina*		

**Fuente:** Información proporcionada por laboratorios farmacéuticos. (\*): sin información.

**Tabla N° 52:** Costos de los fármacos v/s producción de salmones.

Año	Producción Salmones (Ton.)	Total Antibact. (Kg)	Costos (US\$)	Total Antiparasit. (Kg)	Costos (US\$)	Total Anestésicos (Kg)	Costos (US\$)	Costo Total/ Kilo salmón (US\$)
1999	230.159	58.354	\$1.770.870	8.672	\$970.480	1.056	\$9.305	0,012
2000	342.406	70.249	\$2.003.057	46.553	\$2.151.682	1.921	\$16.934	0,012
2001	504.422	133.815	\$3.109.992	44.954	\$2.866.167	2.265	\$86.619	0,012
2002	482.392	119.917	\$3.135.679	72.183	\$4.304.818	3.110	\$231.522	0,016
2003	486.837	134.163	\$6.630.039	195.221	\$7.379.181	3.535	\$424.784	0,030

### Costos generados por las mortalidades

No se tiene información acerca de la magnitud de la mortalidad ocasionada por las enfermedades en ninguno de los recursos sometidos a cultivo en Chile, considerando las patologías descritas para las las diferentes etapas de cultivo.

Como una forma de tener una aproximación del efecto de las principales enfermedades que afectan a los salmónidos, en la etapa de crianza en el mar, se ha hecho una relación entre el número de smolts ingresados al mar y el número de peces cosechado al año siguiente, ambos datos proporcionados por el Sernapesca. Se debe señalar que en este caso se asume que las mortalidades generadas en esta etapa son consecuencia de las enfermedades, sin considerar escapes, muerte por predadores, depleciones de oxígeno, etc. En la Tabla N°53 se observan las mortalidades registradas para cada año del período de estudio y su impacto económico, considerando solamente las toneladas de salmón que se dejaron de vender.

**Tabla N° 53:** Costos generados por efecto de las mortalidades en la salmonicultura nacional, años 1999-2003.

Variable	AÑO				
	1999	2000	2001	2002	2003
N° Smolt*	122.715.697	158.510.930	169.018.965	166.795.317	277.665.854
Peces cosechados*	71.828.490	98.422.147	138.818.097	133.271.254	134.793.304
Produc. Ton**	230.159	342.406	504.422	482.392	486.837
Peso estimado cosecha (Kg)	3,2	3,5	3,6	3,6	3,6
Diferencia (smolt-cosecha)		24.293.550	19.692.833	35.747.711	32.002.013
% Dif.		19,8%	12,4%	21,2%	19,2%
Perdida (Ton)		84.516	71.558	129.393	115.583
US\$ (Exportación)**	\$818.000.000	\$973.000.000	\$964.000.000	\$973.000.000	\$1.147.00.000
US\$ / Ton. cosecha	\$3.554	\$2.842	\$1.911	\$2.017	\$2.356
US\$ (perdida)		\$240.165.703	\$136.753.719	\$260.990.437	\$272.315.522

(\*)Fuente: Sernapesca; (\*\*) Fuente SalmonChile

### 3.3.3 Perspectiva ambiental

El uso de antimicrobianos en medicina, en medicina veterinaria, en la agricultura y en la acuicultura, afecta a la ecología general de las comunidades bacterianas, incluyendo interacciones entre microorganismos y sus medios ambientes y los mecanismos por los cuales la resistencia antimicrobiana tiende a difundirse y persistir.

Aun cuando se indica que el uso de sustancias farmacéuticas en peces es bastante limitado, lo cual está restringido a agentes anestésicos y a algunos agentes anti-infectivos para el control de enfermedades parasitarias y microbianas (Horsberg, 2004), la aparición de resistencia en las bacterias patógenas de peces es un hecho real, y que ha sido ampliamente estudiado por diversos investigadores en Europa y Norteamérica. De acuerdo a investigaciones desarrolladas en Noruega, en el período previo a la introducción de vacunas efectivas para el control de enfermedades bacterianas, bacterias patógenas de peces resistentes a tetraciclinas, sulfonamidas potenciadas y quinolonas fueron frecuentemente aisladas desde peces enfermos (Høie et al, 1992; Hosberg, 2004).

En Chile, considerando el importante efecto económico asociado a las enfermedades en la salmicultura y los volúmenes de antimicrobianos empleados para su control, no existen reportes respecto al desarrollo de resistencia en las bacterias patógenas frente a los fármacos declarados por la industria y son pocos los registros relacionados con el desarrollo de resistencia en la flora bacteriana ambiental a los antibacterianos usados en los centros de cultivos localizados en lagos, estuarios y mar. De acuerdo a la bibliografía consultada, se tiene información acerca de solo un estudio realizado en Chile, referente al efecto ambiental provocado por el uso de antibacterianos en salmonidos, en cuerpos de agua dulce (Miranda y Zemelman, 2002a; Miranda y Zemelman, 2002b; Miranda et al., 2003). Por lo tanto, la resistencia antimicrobiana debiera ser una de las principales preocupaciones para la industria del salmón.

De lo anteriormente expuesto, se desprende la urgente y prioritaria necesidad de caracterizar el uso de los antimicrobianos, la cantidad de antimicrobianos utilizados y el estado actual de las resistencias de las floras o poblaciones bacterianas con los cuales estos fármacos impactan directa e indirectamente. El conocimiento de importante evidencia científica que indica que los microorganismos asociados a las especies mencionadas (hombre, animal y plantas) y al entorno medio ambiental (poblaciones microbianas de aire mar y tierra) interaccionan entre sí, produciéndose un intercambio de genes de resistencia, determina que el enfoque para contener el desarrollo de la resistencia necesariamente debe considerar recomendaciones y políticas para el uso de estos antimicrobianos como si todas las especies microbianas pertenecieran a sólo un compartimiento.

En Chile, en la actualidad, el problema de la resistencia ha sido abordado como si fuera multicompartimental, observándose que las decisiones respecto del uso de este grupo de fármacos sea entregado a distintas instituciones, cuyos mecanismos de regulación y control presentan diferentes grados de conocimiento del problema de la resistencia y en consecuencia ello se traduce en términos de diferentes comportamientos respecto de exigencias que apunten al control y regulación de los antimicrobianos.

El marco ecológico proporciona una perspectiva esencial para formular políticas del uso de antimicrobianos, precisamente porque ello comprende la causa de raíz de estos problemas, más bien que meramente sus síntomas. Los patógenos resistentes en el medio ambiente pueden infectar a la gente por contacto directo o por medios indirectos, como a través del abastecimiento de alimento. Una potencial importancia de la resistencia adquirida por microorganismos comensales en animales de alimento o en humanos, es que estas bacterias ordinariamente no patogénicas pueden constituirse como reservorio de genes de resistencia que pueden ser transmitidos a microorganismos patógenos para el hombre.

Considerando lo expuesto, es posible concluir que:

- Todo uso de antimicrobianos en animales, agricultura y humanos constituye un “pool” global de genes de resistencia a antimicrobianos en el medio ambiente.
- La resistencia antimicrobiana en bacterias patogénicas limita las opciones de tratamiento; aumenta el número, severidad y duración de las infecciones.
- Bacterias comensales también contribuyen al problema de la resistencia a los antimicrobianos, sirviendo como reservorios de genes de resistencia transferible a bacterias patogénicas.
- El uso de antimicrobianos en producción animal selecciona cepas resistentes y amplifica su persistencia y diseminación en el medio ambiente.
- La transferencia de bacterias desde animales de producción a humanos es de ocurrencia común.
- El uso de antimicrobianos en producción animal contribuye al crecimiento del problema de la resistencia a antimicrobianos en infecciones animales y humanas.

Considerando que existe escasa información respecto al efecto ambiental de los fármacos empleados en la acuicultura Chilena, no es posible hacer un diagnóstico objetivo de los efectos que cada uno de estos estarían provocando en el medio ambiente, por lo que se requiere del desarrollo de estudios científicos que puedan dar respuesta a estas y a otras interrogantes. Sin embargo, en el desarrollo del Objetivo N°1 se entrega información respecto a los mecanismos de adquisición de resistencia y también acerca de la expresión bioquímica de resistencia para cada uno de los productos farmacéuticos usados en la acuicultura nacional.

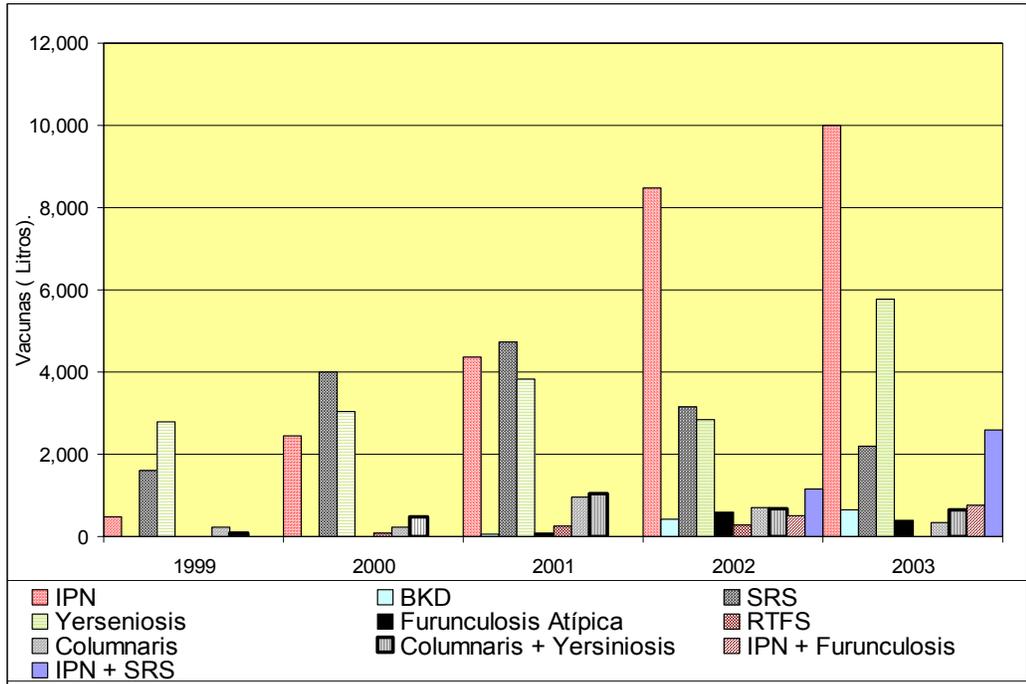
Por ahora y tal cual ocurrió en Noruega, las esperanzas en la disminución de los volúmenes de fármacos empleados por la salmonicultura Chilena están centradas en el desarrollo de vacunas más efectivas para el control de las enfermedades que afectan a la industria, las cuales se han ido rápidamente adoptando a medida que se han ido desarrollando, conscientes de que la prevención es la mejor herramienta en la lucha contra las enfermedades.

## Comercialización de vacunas en Chile

Se recibió el 100% de las encuestas dirigidas a los laboratorios farmacéuticos que comercializan vacunas (8), lo que permite hacer un completo análisis de la evolución que ha tenido el uso de vacunas en el país (Tabla N° 54). Para el año 2003, del volumen total de vacunas comercializadas, el 71% correspondió a vacunas inyectables.

**Tabla N° 54:** Evolución del uso de vacunas en Chile entre los años 1999 y 2003.

VACUNAS	VOLUMEN (L)				
	1999	2000	2001	2002	2003
<b>VACUNAS POR INMERSION</b>					
<b>Yerseniosis</b>	2.801	3.050	3.839	2.847	5.772
<b>RTFS</b>	0	76	265	281	0
<b>Columnaris</b>	218	223	960	717	351
<b>Columnaris + Yersiniosis</b>	86	484	1.054	672	655
<b>Total Litros</b>	<b>3.105</b>	<b>3.833</b>	<b>6.118</b>	<b>4.517</b>	<b>6.778</b>
<b>VACUNAS INYECTABLES</b>					
<b>IPN</b>	480	2.463	4.365	8.491	9.988
<b>BKD</b>	0	0	69	413	655
<b>SRS</b>	1.600	4.000	4.722	3.160	2.190
<b>Furunculosis Atípica</b>	0	0	84	583	400
<b>IPN + Furunculosis</b>	0	0	0	504	747
<b>IPN + SRS</b>	0	0	0	1.163	2.581
<b>Total (L)</b>	<b>2.080</b>	<b>6.463</b>	<b>9.240</b>	<b>14.314</b>	<b>16.561</b>
<b>Total General</b>	<b>5.185</b>	<b>10.296</b>	<b>15.358</b>	<b>18.831</b>	<b>23.339</b>



**Figura N° 21:** Litros de Vacunas comercializados entre los años 1999 al 2003.

De acuerdo a lo presentado en la Tabla N° 54, Figura N° 21, las vacunas más usadas por los productores de salmón en el año 2003 en Chile correspondieron a las aplicadas contra Yersiniosis (24,7%), IPN (42,8%) y SRS (9,4%). La primera aplicada por inmersión a los alevines, previo a su traslado a los lagos, donde la bacteria está presente y las otras dos antes del traslado de los smolts al mar. La vacuna contra IPN representa sobre el 40% del mercado para los dos últimos años analizados (Tabla N° 56).

En el período de estudio se observa también la evolución que ha tenido la comercialización de la vacuna contra SRS. Esta vacuna fue elaborada a partir de antígenos inactivados disponibles en Chile a partir de Septiembre de 1998. De acuerdo a lo observado en la Tabla N°54, para los tres primeros años de estudio se observó una participación en el mercado sobre el 30% para bajar a niveles menores al 20% en los

dos años posteriores. La baja registrada en la comercialización de esta vacuna a partir del año 2002, está relacionada con las medidas tomadas por el Servicio Agrícola Ganadero, (entidad fiscalizadora), que suspendió la comercialización de las vacunas a los laboratorios que no contaran con los requerimientos establecidos. Por lo demás, y de acuerdo a lo reflejado por la evolución que ha tenido el uso de fármacos para el control del SRS, la vacuna elaborada con patógenos inactivados, no logró entregar una protección que permitiera reducir los niveles de antibacterianos usados por la industria para el control del SRS.

En la Tabla N° 55 se observa la relación existente entre los volúmenes de vacunas inyectables y el número de smolts traspasados al mar, registrándose la mayor proporción en el año 2002, donde el 71,5% de los smolts fueron inyectados.

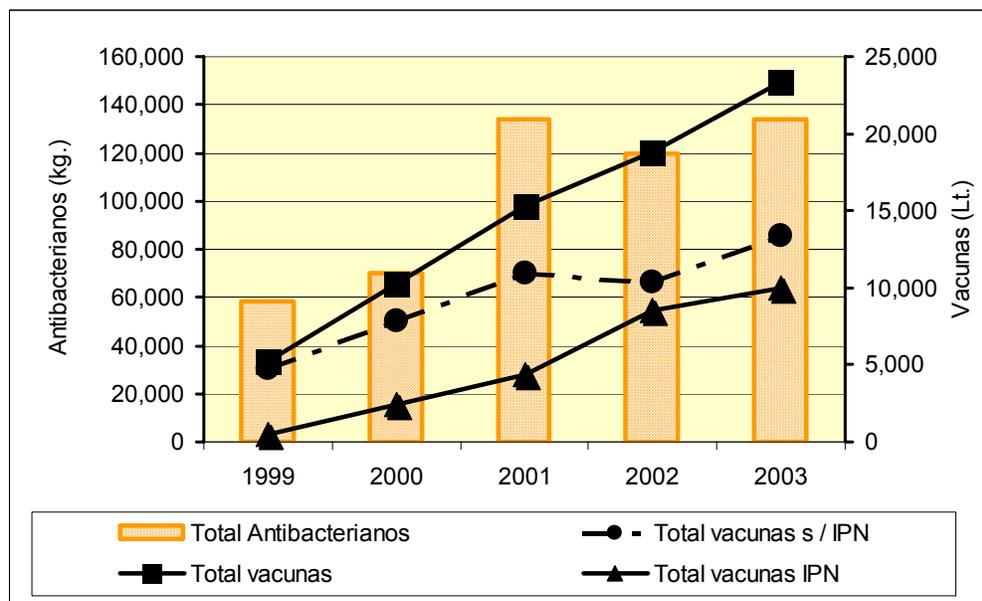
**Tabla N° 55:** Dosis de vacunas inyectables comercializadas para salmonidos.

VACUNAS INYECTABLES	DOSIS				
	1999	2000	2001	2002	2003
IPN	4.800.000	24.630.000	42.843.075	82.705.000	96.380.000
BKD	0	0	690.000	4.130.000	6.550.000
SRS	0	20.000.000	23.610.000	15.800.000	10.950.000
Furunculosis	0	0	840.000	5.830.000	4.000.000
IPN + Furunculosis	0	0	0	5.040.000	7.470.000
IPN + SRS	0	0	0	5.816.950	12.903.850
<b>TOTAL</b>	<b>12.800.000</b>	<b>44.630.000</b>	<b>67.983.075</b>	<b>119.321.950</b>	<b>138.253.850</b>
<b>Total Prod. Smolt*</b>	<b>122.715.697</b>	<b>158.510.930</b>	<b>169.018.965</b>	<b>166.795.317</b>	<b>277.665.854</b>
<b>Relación</b>	<b>10,4%</b>	<b>28,2%</b>	<b>40,2%</b>	<b>71,5%</b>	<b>49,8%</b>

\* Información proporcionada por Sernapesca

**Tabla N° 56:** Proporción vacunas IPN v/s otras vacunas.

Año	1999	2000	2001	2002	2003
Total vacunas IPN (L)	480	2.463	4.365	8.491	9.988
Total vacunas s / IPN (L)	4.705	7.833	10.993	10.340	13.351
<b>Total vacunas (L)</b>	<b>5.185</b>	<b>10.296</b>	<b>15.358</b>	<b>18.831</b>	<b>23.339</b>
% Vac.IPN/Tot.Vacunas	9,3%	23,9%	28,4%	45,1%	42,8%
% Vac. S/IPN / Tot.Vacunas	90,7%	76,1%	71,6%	54,9%	57,2%



**Figura N° 22:** Evolución antibacterianos v/s vacunas.

### Costos generados por el uso de vacunas

A partir del año 1995, con el inicio de la comercialización de la vacuna contra yersiniosis, se incorporó un nuevo ítem en los costos de producción, asociado al uso de vacunas. En la Tabla N°58 se observan los costos generados por el uso de vacunas para los años de estudio, registrándose los valores más altos para el año 2003 (US\$ 0,054/ kilo de salmón cosechado). De acuerdo a lo informado por los laboratorios farmacéuticos que

comercializan vacunas, en el precio de las vacunas (Tabla N°57) están considerados los costos por proceso de vacunación (mano de obra).

**Tabla N° 57:** Precios de las vacunas en Chile (año 2005).

Vacuna	US\$	Dosis (ml)	aplicación
IPN	0,08 /0,09	0, 1 /0,2	Inyección
IPN + Vibriosis	0,11	0,1	Inyección
SRS	0,10	0,2	Inyección
Vibriosis	0,06	0,1	Inyección
Furunculosis	0,06	0,1	Inyección
SRS + IPN	0,12	0,2	Inyección
BKD	0,10	0,1	Inyección
IPN+ Fur+Vib	0,13	0,1	Inyección
IPN + Furunculosis	0,11	0,1	Inyección
Yersiniosis	40/L		Inmersión
Yersiniosis + Column	80/L		Inmersión
Columnaris	50/L		Inmersión

**Fuente:** Laboratorios farmacéuticos

**Tabla N°58:** Costos asociados al uso de vacunas.

VACUNAS	COSTOS ASOCIADOS				
	1999	2000	2001	2002	2003
Inmersión (L)	5.577.000	8.725.100	15.950.500	11.351.000	14.304.700
Inyectables (L)	1.184.000	3.970.400	5.915.877	10.233.634	12.105.562
TOTAL (L)	6.761.000	12.695.500	21.866.377	21.584.634	26.410.262
Producción salmón (Kg)	230.159.000	342.406.000	504.422.000	482.392.000	486.837.000
US\$ (Exp)	818.000.000	973.000.000	964.000.000	973.000.000	1.147.000.000
<b>US\$ Vacunas / Kg salmón</b>	<b>0,029</b>	<b>0,037</b>	<b>0,043</b>	<b>0,045</b>	<b>0,054</b>

## **OBJETIVO N°4a**

Proponer medidas para reglamentar el uso de estos productos en la industria acuicultora nacional, formulando procedimientos que permitan tener un registro actualizado de su uso.

### **4.1.a ANTECEDENTES**

Los antibióticos, cuando son consumidos directamente por los seres humanos como medicina, pueden producir efectos colaterales adversos, pero estos pueden evitarse generalmente cumpliendo las prescripciones relativas a la dosis y duración del tratamiento. Sin embargo, cuando se ingieren no intencionadamente como residuos en los alimentos, no es posible cuantificar o vigilar la cantidad ingerida, lo que puede causar problemas directos para la salud, tales como la anemia aplásica, asociada al cloranfenicol (FAO. 2002). Además, el consumo no intencionado de antibióticos provoca el desarrollo de resistencia a los mismos en bacterias que son patógenas para los seres humanos, lo que constituye otro problema importante al que no se ha prestado todavía la debida atención. Se considera que el desarrollo de resistencia a los antibióticos por parte de las bacterias patógenas es uno de los riesgos más graves para la salud humana, a escala mundial. Se plantea el problema cuando las bacterias adquieren resistencia a uno o más de los antibióticos a los que antes eran susceptibles y cuando esa resistencia llega a hacer que los antibióticos sean ineficaces para tratar determinadas enfermedades microbianas en los seres humanos. El reconocimiento de los riesgos asociados con los efectos directos e indirectos en la salud humana debido al consumo tanto activo como pasivo de antibióticos ha dado lugar a prohibiciones del uso de algunos antibióticos en la producción de alimentos de origen animal (especialmente los antibióticos a los que no se les puede determinar los niveles inocuos de residuo) y al establecimiento de límites máximos de residuos (LMR) de aquellos que entrañan riesgos conocidos.

La información proveniente de los países desarrollados demuestran que las normativas y controles son altamente exigentes para antimicrobianos que están siendo utilizados para tratar enfermedades infecciosas en medicina humana. El uso en otros ámbitos generalmente es restringido e incluso prohibido. Para este particular grupo farmacológico, la tendencia actual es de establecer una única entidad de control nacional y exigir especialización al profesional que es responsable de la prescripción al autorizar un uso en un ámbito diferente al de la Medicina.

#### **4.1.1 Regulaciones para el uso de Fármacos en la Acuicultura**

La mayoría de los países en los cuales la acuicultura se ha convertido en una actividad productiva importante han desarrollado regulaciones y normativas para el uso de fármacos y químicos utilizados en la actividad acuícola en orden a minimizar el impacto de estos productos en el medio ambiente. El proceso de aprobación de drogas para uso en la acuicultura varía entre países y entre continentes.

**África:** Algunos de los 50 países en Africa tienen industria acuícola, pero la mayoría no tienen regulaciones respecto al uso de fármacos y vacunas.

**Asia:** El control de fármacos usados en la acuicultura varía entre países que no tienen regulación a países con regulaciones restrictivas. En Japón los fármacos para uso en animales domésticos, incluyendo a los de la acuicultura son controlados por la "**Pharmaceutical Affairs Law**". Las pérdidas por enfermedades en la industria acuícola son estimadas en US\$ 125 millones anuales, donde el 70% corresponde a peces cultivados en el mar. La aprobación de fármacos es regulada bajo las siguientes regulaciones.

- Good Manufacturing Practices (1991)
- Good Laboratory Practices (1987)
- Good Clinical Practices (1997)
- Good Post-Market Surveillance Practices (1997)

Sólo aparecen dos LMR establecidos para los peces y mariscos en Japón: 0.2 ppm para oxitetraciclina y 0.2 ppm para espiramicina. Sin embargo, de acuerdo a la información publicada en revistas científicas (Tabla N°5), se registra una amplia gama de medicamentos veterinarios aprobados para su uso en peces en Japón (FAO. 2002).

**Australia:** Las solicitudes de autorización de fármacos son dirigidas al National Registration Authority.

**Europa:** La definición de Productos para la Medicina Veterinaria (VMP) es amplia y en la práctica cubre a todos los productos que son usados en los animales, destinados a la salud e higiene. La mayoría de estos productos que han sido usados por décadas en la acuicultura deben ser revisados al menos para evaluaciones de Límites Máximos de Residuos (MRL), establecidos en el Council Regulation EEC/2377/90, de tal forma asegurar su inocuidad hacia el medio ambiente y hacia los consumidores, además de asegurar la efectividad del producto.

La definición de LMR en la Comunidad Europea es prácticamente la misma que la adoptada por la Comisión del Codex Alimentarius (CCA) para los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos. Los Anexos al Reglamento 2377/90 son los siguientes:

- **Anexo I:** Productos para los cuales pueden establecerse LMR completos
- **Anexo II:** Productos inocuo, no hace falta ningún LMR para proteger al consumidor.
- **Anexo III:** Productos para los cuales los datos son suficientes para establecer un LMR provisional, pero se necesitan más datos para asignar un LMR completo.
- **Anexo IV:** Productos que por motivos de inocuidad, no pueden establecerse ningún LMR. Las sustancias incluidas en este Anexo están prohibidas para su

empleo en especies de animales destinados a la alimentación humana, si bien pueden utilizarse en las especies de animales de compañía.

**Norteamérica (Estados Unidos y Canadá):** El Centro para Medicina Veterinaria (CVM) de la U.S Food y Drug Administration, regula la manufactura, distribución y uso de fármacos para animales. El CVM es el responsable de asegurar que los fármacos usados en los animales para producción de alimento son seguros y efectivos y que los productos alimenticios derivados de los animales sometidos a tratamientos están libres de residuos potencialmente dañinos. La CVM establece los límites de tolerancia y tiempos de carencia. El proceso de aprobación de fármacos por los Estados Unidos es análogo al de Canadá.

En Canadá, los antibióticos aprobados para la acuicultura son: oxitetraciclina, sulfadiacina (trimetoprim), sulfadimetoxina (ormetoprim) y florfenicol. Los reglamentos no sólo aprueban los tipos de antibióticos que pueden emplearse, sino también suelen especificar las especies a las que se destinan, el diagnóstico, la dosis, la duración y el período de interrupción que debe observarse antes del sacrificio cuando se utiliza el antibiótico como agente terapéutico. El cumplimiento de estas condiciones y reglamentos asegura que los residuos en los productos se mantengan por debajo de los LMR y el riesgo de que las bacterias patógenas desarrollan resistencia sea insignificante o, al menos, aceptable.

En los Estados Unidos, se prohíbe el uso de varios medicamentos en animales destinados a la producción de alimentos. Los pertinentes para la acuicultura son: cloranfenicol, dimetridazol, furazolidona (excepto para uso tópico aprobado), nitrofurazona (excepto para uso tópico aprobado) y fluoroquinolonas. Aunque en los Estados Unidos no se han establecido reglamentos oficiales con LMR, su equivalente es la tolerancia, que establecen las autoridades de reglamentación (FAO's SOFIA 2002).

**Noruega:** La industria del salmón es muy importante para la economía Noruega, por lo que requiere de la total confianza de los países importadores, por lo tanto la seguridad alimentaria tiene una alta prioridad. Para el monitoreo de los residuos de productos veterinarios en la carne, se ha establecido un control que se basa en los siguientes puntos:

- Cada fármaco tiene un período de carencia establecido.
- Los fármacos usados en la acuicultura corresponden solamente a los fármacos suministrados bajo prescripción.
- Cada veterinario debe, en el transcurso de una semana, enviar una copia de la prescripción a la autoridad a cargo del control.
- Las autoridades encargadas del control de los alimentos incorporan la información a la base de datos, lo que entrega una completa visión de cada fármaco usado por cada centro de cultivos.
- Si es que en la base de datos se observa evidencias de que el fármaco ha sido usado en el centro de cultivos en un período cercano a la cosecha, muestras tomadas una semana previo a la cosecha, deben ser analizadas de tal forma controlar la presencia de residuos.
- El período de carencia debe ser cumplido. Las muestras examinadas previo a la cosecha no deben contener residuos sobre los límites establecidos por los LMR antes de que se otorgue la licencia para proceder con la cosecha.
- La autoridad también toma muestras al azar de peces ya cosechados, desde las plantas de proceso, de acuerdo a los delineamientos de la UE.

A fines de los años 1980's cerca del 2% de las 25.000 muestras control (pre-cosecha) examinadas cada año contenía residuos de oxitetraciclina. En estos casos, la licencia para autorización de cosecha era denegada hasta demostrar que el producto no contenía residuos detectables. En los últimos años cerca de 2.500 muestras pre-cosecha son examinadas anualmente, sin registrar residuos sobre los límites de los LMR establecidos (Horsberg. 2004).

**Chile:** Es el único país en Sudamérica que está desarrollado regulaciones tendientes a reglamentar el uso de fármacos y productos químicos para la acuicultura. Entre los reglamentos desarrollados para este propósito se cuenta con los siguientes:

- Decreto N°319. Reglamento de Protección, Control y Erradicación de Enfermedades de Alto Riesgo para las Especies Hidrobiológicas. Promulgado el 24 de Agosto del 2001
- Decreto N° 320. Reglamento Ambiental para la Acuicultura. Promulgado el 14 de Diciembre del 2001
- Decreto N°139 del Ministerio de Agricultura. Reglamento de Productos Farmacéuticos de Uso exclusivamente Veterinario. Promulgado el 7 de Junio de 1995.
- Resolución 724 del Ministerio de Economía, por la cual se aprueba el Convenio de Cooperación Interinstitucional entre el SAG y Sernapesca, en el ámbito de los Productos Farmacéuticos de uso Exclusivamente Veterinario de uso Acuícola. Promulgado el 1° de Diciembre de 1997.

Los antimicrobianos usados para el control de las enfermedades en la acuicultura Chilena, principalmente en la industria del salmón, son los mismos usados en los otros países en donde el cultivo del salmón es una actividad económica importante y las restricciones de uso están relacionadas con los LMR establecidos para cada uno de los fármacos. No obstante lo anterior, los productores de especies acuícolas destinadas a exportación, han debido siempre respetar y acatar las restricciones impuestas por los países importadores con respecto al tipo de productos quimioterapéuticos permitidos por sus países para uso en la acuicultura, los períodos de carencia y los máximos residuales. En el Manual de Procedimientos del Programa de Control de Fármacos, elaborado por el Sernapesca, se incluyen aspectos relativos al uso y control de residuos de Productos farmacéuticos en la acuicultura, así como el control de residuos de Contaminantes y Sustancias Prohibidas. En el Anexo II del FAR/MP1 se establecen los límites máximos residuales establecidos por USA, la Unión Europea y Japón para los productos farmacéuticos en carne y piel de pescado (Tabla N° 59).

**Tabla N° 59:** Límites Máximos Residuales (LMR) en carne y piel de pescado (Abril 2005).

Producto	USA	Unión Europea	Japón	Chile
Oxitetraciclina	2000 µg/ Kg	100µg/ Kg	200 µg/ Kg	100µg/ Kg
Ácido oxolínico	Ausencia	100µg/ Kg	Ausencia	100µg/ Kg
Flumequina	Ausencia	600µg/ Kg	Ausencia	600µg/ Kg
Sulfas(Sulfadoxina)	Ausencia	100µg/ Kg	Ausencia	-
Trimetropim	Ausencia	50µg/ Kg	Ausencia	-
Florfenicol	Ausencia	1000 µg/ Kg	Ausencia	1000µg/ Kg
Eritromicina	Ausencia	200µg/ Kg	Ausencia	200µg/ Kg
Enrofloxacina	Ausencia	100µg/ Kg	Ausencia	-
Amoxicilina	Ausencia	50µg/ Kg	Ausencia	-
Espiramicina	Ausencia	Ausencia	200 µg/ Kg	-
Ivermectina	Ausencia	Ausencia	Ausencia	-
Benzoato Emamectina	Ausencia	100µg/ Kg	Ausencia	100µg/ Kg

Fuente: FAR/MP1 (Abril 2005)

A Abril del 2005, los fármacos prohibidos en Chile por el Sernapesca, para uso en animales destinados a consumo humano y para los cuales se exige ausencia de residuos, son: dimetridazol, cloranfenicol y nitrofuranos. El verde de Malaquita y su metabolito leucomalaquita son considerados productos no autorizados por lo que también se exige ausencia de residuos en la carne y piel de pescado.

**Establecimiento y aplicación obligatoria de los LMR.** En el Manual de Procedimiento de la Comisión del Codex Alimentarius (CCA). 12ª edición, los límites máximos para residuos de medicamentos veterinarios (LMRMV) se definen como «la concentración máxima de residuos resultante del uso de un medicamento veterinario (expresada en mg/kg o en mg/kg del peso del producto fresco) que la CCA recomienda como legalmente permisible o reconoce como aceptable dentro de un alimento o en la superficie del mismo».

El LMRMV se basa en el tipo y la cantidad del residuo que se considera exento de cualquier peligro toxicológico para la salud humana, tal como se expresa mediante una dosis de ingestión diaria admisible (IDA) o por una IDA temporal que utiliza un factor adicional de seguridad. El LMRMV tiene también en cuenta otros riesgos pertinentes para la salud pública, así como aspectos de tecnología de los alimentos. Al establecer un LMR, se consideran también los residuos de algún medicamento presente en un alimento de origen vegetal o en el medio ambiente. Además, se puede reducir el LMR de forma que sea coherente con una buena práctica en el empleo de medicamentos veterinarios y en la medida de que se dispone de métodos analíticos prácticos.

## **Moluscos**

Debido a que los cultivos de moluscos en la mayoría de los países, principalmente Europa son extensivos, no se ha puesto mucha atención en regular el uso de quimioterápicos en estos recursos. La razón fundamental es la dificultad en el tratamiento de estos animales en sistemas extensivos en el mar. Sin embargo, si se desea comercializar moluscos que han sido tratados con fármacos, estos animales deben cumplir con los criterios de seguridad y eficacia empleados en medicina veterinaria. Es importante destacar que cualquier uso de quimioterápicos en moluscos en la Unión Europea es considerado ilegal (Alderman. 2004; comunicación personal).

Sin embargo, para asegurar la inocuidad de los alimentos para el consumidor, el monitoreo de residuos se debe realizar bajo la normativa de la Directiva 96/23/EC para productos de la acuicultura. Esto fue acordado, aun cuando su uso no es aceptado en Europa, la protección debiera ser ofrecida sin obligar a los Estados Miembros de la UE a conducir programas de monitoreo regulares. Esto es expresado en la página 14 de la Directiva bajo el Anexo IV; Capítulo 3, Párrafo 2 donde se indica “Otros productos de la Acuicultura”, lo cual incluye a todos los otros recursos que no sean peces, que requieran de monitoreo para residuos de fármacos si es que alguno de los países

miembros de la UE tiene alguna razón para sospechar que se han usado productos farmacéuticos.

Los países que no pertenecen a la UE también deben monitorear estos recursos bajo la Directiva 96/23 si desean exportar sus productos a la UE. Existen antecedentes de detención de las exportaciones cuando se han pesquisado residuos de fármacos en los monitoreos. Aunque no hay autorización de uso de fármacos para moluscos y crustáceos en la UE, si estos son usados, deben cumplir con lo estipulado en la Directiva 2377/90. Si la carne de los moluscos monitoreados contiene residuos sobre los LMR establecidos para las sustancias en los Anexos I, II y III; ó si se detectan residuos de sustancias establecidas en el Anexo IV, entonces la importación es considerada ilegal.

Para el caso de los Estados Unidos y Canadá, no existen regulaciones para los fármacos usados en moluscos, considerando que no existen drogas aprobadas para ser usadas en hatcheries de moluscos (Elston, comunicación personal).

#### **4.1.2 Antecedentes para fundamentar recomendaciones y políticas respecto al uso de Antimicrobianos para la Salud Pública**

1.- Emergencia y difusión de la resistencia antimicrobiana y consecuencias para la salud pública y el medio ambiente.

- El uso de antimicrobianos determina la selección de cepas bacterianas resistentes y vectores genéticos que contienen genes que codifican para producir resistencia a los antimicrobianos (O'Brien. 2002).
- Puede establecerse como axioma que los antimicrobianos donde se usen, como se usen y por el período que se usen, producen resistencia en los microorganismos que son impactados directa e indirectamente.
- Una bacteria puede ser resistente no sólo porque un uso cercano de antimicrobianos ha amplificado su constructo genético localmente, sino que también porque un uso distante puede afectar la evolución y difusión de su estructura genética o de sus

componentes. Por lo tanto, los niveles de resistencia en una determinada bacteria pueden reflejar en parte el número total de bacterias que en el mundo están expuestas a los antimicrobianos (O'Brien. 2002).

2.- Aspectos fundamentales de genética y ecología bacteriana que son generalmente pasados por alto.

- La propagación de la resistencia antimicrobiana es un problema ecológico (Summers. 2002).
- El mejoramiento del problema de la resistencia requiere de una comprensión de la flora comensal de los mamíferos, así como también de los vectores genéticos envueltos en el movimiento de los genes de resistencia y su articulación dentro de ellos (Summers. 2002).
- El tratamiento con cualquier antimicrobiano puede resultar en la selección para la resistencia no sólo del específico fármaco, sino que también por la articulación genética de genes de resistencia, para otros antimicrobianos (Summers. 2002).

3.- Uso de antimicrobianos y resistencia en animales.

- Muchos animales de producción de alimentos son expuestos al uso de antimicrobianos, a través de los alimentos, en el agua o por cualquier vía de administración en cualquier momento durante sus vidas. Esta medicación es usada para tratar o prevenir enfermedades infecciosas, para promover crecimiento o aumentar la eficiencia del alimento (McEwen y Fedorka-Cray. 2002).
- Muchos antimicrobianos usados en producción animal son los mismos o estructuralmente relacionados a aquellos que son usados en medicina humana (McEwen y Fedorka-Cray. 2002).
- Hay considerable evidencia que el uso de antibacterianos en animales de producción selecciona resistencia en la flora comensal y en enteropatógenos zoonóticos (McEwen y Fedorka-Cray. 2002).
- La intención o propósito del uso, la dosis, la duración y la vía de administración puede influenciar en el grado de cómo el antimicrobiano ejerce una selectiva presión

para la resistencia y también para la difusión de la resistencia entre poblaciones bacterianas (McEwen y Fedorka-Cray. 2002).

- El material fecal de animales de producción tratados con antibacterianos se usa como abono y fertilizante. Tal práctica contribuye a la contaminación del medio ambiente con bacterias resistentes (McEwen y Fedorka-Cray. 2002).
- No hay publicaciones disponibles que describan de manera precisa la extensión y cantidad de antimicrobianos usados en sectores productivos y en nuestro país son escasas las que informan tales antecedentes sobre el uso en humanos (McEwen y Fedorka-Cray. 2002).
- Poco es conocido acerca de la magnitud del problema de la resistencia en salud animal y en los sectores productivos, dado que hay escasos estudios de vigilancia farmacológica y microbiológica. En nuestro país en el sector acuicultor estos estudios son prácticamente ausentes, de modo que no hay información de la magnitud, la extensión y en suma el riesgo para la Salud Pública y el medio ambiente, del uso de los antimicrobianos en este sector (McEwen y Fedorka-Cray. 2002).

#### 4.- Enfermedades del hombre causadas por patógenos alimenticios de origen animal.

- Existen evidencias que ligan a patógenos resistentes a antibacterianos en humanos con el uso de antibacterianos en animales de producción de alimentos. Entre éstos es posible mencionar (Swartz. 2002):
  - a) Estudios epidemiológicos.
  - b) Evidencias de emergencia de resistencia entre bacterias asociadas a animales antes que aparezcan entre las relacionadas a patógenos humanos.
  - c) Tendencias en la resistencia aparecida entre cepas de *Salmonella*, de *Campylobacter* y de *E. coli*.
  - d) Estudios que muestren que agricultores, trabajadores y sus miembros familiares están más expuestos que la población general a adquirir infecciones por bacterias resistentes a antimicrobianos seleccionados por el uso en el ambiente donde ellos viven o trabajan.

- Otras evidencias también sugieren una relación entre enterococos de origen de animales de producción (particularmente cepas que son resistentes a vancomicina) y cepas encontradas en el tracto gastrointestinal humano (Swartz. 2002).
- El periodo de latencia entre la introducción de un antimicrobiano y la emergencia de la resistencia varía considerablemente, pero una vez que la prevalencia de resistencia en una población alcanza cierto nivel, la reversión del problema llega a ser extremadamente difícil. El tiempo para actuar, por lo tanto, es muy limitado (Swartz. 2002).

5.- Mecanismos que explican el aumento de las enfermedades infecciosas en el hombre, a partir de la resistencia a antimicrobianos provenientes de animales de producción de alimentos.

- Hay al menos cinco potenciales mecanismos por los cuales la resistencia a los antimicrobianos pueden tener efectos adversos sobre la salud humana:
  - a) La “fracción atribuible”, o la proporción de infecciones causadas por patógenos que son resistentes a antimicrobianos respecto de todas aquellas producidas por causas no relacionadas (Barza. 2002).
  - b) La unión o la interrelación de características variables a características de resistencia (Barza. 2002).
  - c) Tratamientos inefectivos debido a la elección de un fármaco para el cual los patógenos son resistentes (Barza. 2002).
  - d) La “fracción atribuible” en animales de alimento, los cuales incrementan el número de patógenos resistentes que se transmiten por los alimentos (Barza. 2002).
  - e) La adquisición de resistencia por la flora comensal de los animales de alimento, a cual sirve como un reservorio de “rasgos o características” de resistencia que pueden encontrar su camino hacia los comensales y patógenos del hombre (Barza. 2002).

6.- Exceso de infecciones debido a la resistencia microbiana: “la fracción atribuible”.

- La exposición a patógenos resistentes transmitidos por los alimentos provocan una disminución de la resistencia a la colonización en los individuos, en tales condiciones el uso de antimicrobianos puede aumentar la vulnerabilidad a las infecciones (Barza y Travers. 2002).
- Cálculos basados en estimaciones de porcentajes anuales de infecciones de *Salmonella* no tifoidea y *Campylobacter jejuni*, sugieren que la resistencia a los agentes antimicrobianos resultan en un incremento altamente significativo de tales infecciones (Barza y Travers. 2002).

#### 7.- Morbilidad de infecciones causadas por bacterias resistentes a los antimicrobianos.

- La resistencia antimicrobiana puede afectar el resultado de la infección a través de dos mecanismos (Travers y Barza. 2002):
  - a) La virulencia del patógeno puede ser incrementada, y
  - b) El tratamiento puede ser menos efectivo como resultado de la elección de un fármaco antimicrobiano al cual el patógeno es resistente.
- Datos de infecciones por *Salmonella* y *Campylobacter* sugieren que cepas resistentes a los antimicrobianos son algo más virulentas que las cepas susceptibles, ya sea prolongando la infección o tornándola más severa (Travers y Barza. 2002).
- La resistencia a fluoroquinolonas determina que su uso frente a bacterias que condicionan diarrea, haga que ellas permanezcan adicionalmente por varios días en los pacientes infectados por bacterias habitualmente sensible a ellas (Travers y Barza. 2002).

#### 8.- Evaluación del riesgo para la salud humana asociado al uso de antibacterianos.

- Algunas de las más serias limitaciones en la evaluación del riesgo, considerando el uso de antimicrobianos en los diferentes ámbitos donde ellos son necesitados son:
  - a) Tendencia a limitar el espectro de análisis a lo que ha ocurrido en el pasado, ignorando el potencial de los efectos acumulativos en el futuro (Baillar III y Travers. 2002).

- b) Tendencia a examinar el efecto de la resistencia sobre solamente una especie de microorganismos, ignorando el potencial de transferencia de la resistencia (Baillar III y Travers. 2002).
- c) Tendencia a realizar análisis sobre sólo un sector donde los antibacterianos son usados, considerándolos como si fueran compartimentos separados y sin conexión a los otros sectores donde se usan. Hay múltiples evidencias que ponen de manifiesto que la evaluación del riesgo debe hacerse considerando a todos los ambientes donde los antibacterianos son usados, como un sólo compartimiento (Baillar III y Travers. 2002).

#### **4.2.a DESARROLLO METODOLOGICO**

Para dar cumplimiento al objetivo específico N°4, se analizó la información científica y normativa nacional e internacional, asociada al registro, distribución y uso de compuestos quimioterápicos y desinfectantes utilizados en la acuicultura. Se revisaron las regulaciones nacionales; las regulaciones de la Comunidad Europea, Canadá, Estados Unidos, Noruega y Japón, de tal forma analizar su aplicabilidad a la situación nacional.

Se realizaron consultas a las autoridades competentes sobre el tema de registro, autorización y control de productos. En el caso de los productos farmacológicos con el Subdepartamento de Medicamentos y Alimentos de Uso Animal del Servicio Agrícola Ganadero (SAG) y el Departamento de Sanidad Pesquera del Sernapesca.

Con fecha 8 de Abril del 2005 se realizó un taller de difusión y discusión de los resultados, considerando la participación de científicos y técnicos relacionados con el tema, funcionarios de las instituciones competentes (SAG; Sernapesca; Subpesca) y representantes de las respectivas asociaciones de productores de organismos de cultivo, además de representantes de las empresas e instituciones que respondieron las encuestas.

## **4.3.a RESULTADOS**

### **4.3.1 Recomendaciones para una Política del uso de Antimicrobianos en Acuicultura**

- 1) Los antimicrobianos no deben ser usados en ausencia de enfermedad.
  - El uso apropiado de antibacterianos debe ser limitado a la terapia de enfermedades infecciosas diagnosticadas por un profesional médico veterinario especialista.
  - El uso de antibacterianos para propósitos económicos tales como promotor de crecimiento o para aumentar la eficiencia de los alimentos no debe ser permitido.
  - De ser posible, deben ser alentadas alternativas tales como cambio en el manejo, estableciendo programas de mejoramiento con especial atención a la disminución de factores de riesgo involucrados en la expresión de enfermedades infecciosas.
  - Debe ser alentado el uso de probióticos y vacunas.
  - A causa del crítico rol en el tratamiento de enfermedades infecciosas en el hombre, donde son alternativas selectas, las fluoroquinolonas, aminoglicósidos, cefalosporinas de tercera generación y antipseudomonas, deben ser altamente restringidas sino prohibidas.
  
- 2) Los antimicrobianos deben ser administrados sólo cuando son prescritos por médicos veterinarios especialistas, los cuales debieran estar autorizados por la autoridad oficial para estos fines.
  - Sociedades de médicos veterinarios especialistas debieran desarrollar y revisar formularios teniendo en consideración guías para el uso prudente de antimicrobianos y tener en cuenta aquellas que pudieran promover la resistencia. Estos nuevos formularios deberán ser distribuidos a todos los veterinarios.
  - Los antimicrobianos deben ser prescritos y administrados de acuerdo a guías establecidas que tengan en consideración dosis recomendadas, intervalos y duración del tratamiento de la enfermedad infecciosa.

- La educación debe ser permanente, con el objeto de ir logrando la eliminación del mal uso de antimicrobianos en áreas donde la resistencia afecta significativamente la Salud Pública y el medio ambiente.
- 3) Obtención de datos cualitativos y cuantitativos del uso de antimicrobianos en la acuicultura y de todos los sectores donde ellos son usados.
- Estos antecedentes deben estar disponibles al público como política sanitaria.
  - La industria farmacéutica e importadores deberán reportar las cantidades de antibacterianos producidos, importados y vendidos. El antecedente reportado debe incluir al antibacteriano, sus formulaciones, intención de uso en la especie animal y las vías de administración.
  - Deben ser instaurados catastros entre los usuarios en el sector, para evaluar el uso de antimicrobianos en la acuicultura.
- 4) La ecología de la resistencia antimicrobiana debe ser considerada por las agencias regulatorias, con el objeto de evaluar el riesgo para la Salud Pública y para el medio ambiente, asociado al uso de antimicrobianos en la acuicultura.
- Una perspectiva ecológica debe considerar:
    - a) Procesos mediante los cuales la resistencia antimicrobiana difunde y persiste en comunidades bacterianas.
    - b) Las complejas interacciones entre organismos, incluyendo patógenos, bacterias comensales, animales de producción de alimentos, humanos y sus medios ambientes.
  - Los procedimientos de evaluación de riesgos deberán tener en cuenta los efectos del uso de antimicrobianos en la acuicultura sobre la Salud Pública y sobre el medio ambiente.
  - Las agencias reguladoras deberían trabajar en conjunto con universidades y centros de investigación para la obtención de información científicamente validada para el uso en análisis de riesgos.

5) Estimular, mejorar y expandir programas de vigilancia para caracterizar cualitativa y cuantitativamente la resistencia antimicrobiana.

- Los programas de vigilancia deben ser armonizados para permitir la comparación de antecedentes obtenidos en los animales y en el hombre.
- Mejoras específicas incluyen estandarización de muestras, cultivo, identificación y métodos de ensayo de susceptibilidad a antibacterianos. Los respectivos protocolos generados debieran ser puestos a disposición de las partes interesadas.
- Establecimientos de sistemas nacionales de vigilancia, los cuales permitirán obtener grandes cantidades de cepas bacterianas, geográficamente diversas, aisladas de bacterias comensales y patogénicas desde el hombre, animales, plantas y del medio que los rodea.
- Los resultados obtenidos deben ser publicados con frecuencia y almacenados en bases de datos.

6) La ecología de la resistencia antimicrobiana en la acuicultura debiera ser una prioridad, en materia de investigación científica.

Las prioridades de investigación y los fondos correspondientes deberán incluir:

- Comprensión de los efectos de los antimicrobianos como contaminantes ambientales, especialmente en las áreas adyacentes a los centros de cultivos y productivos de especies acuícolas.
- Incrementar antecedentes que contribuyan a la comprensión de la génesis y flujo de los elementos de resistencia entre las poblaciones bacterianas y las comunidades, incluyendo el rol de la flora comensal como reservorio de genes de resistencia a antimicrobianos.
- Incrementar el conocimiento de la transferencia de la resistencia entre bacterias asociadas con humanos, animales, plantas y medio ambiente.
- Desarrollar nuevos procedimientos para el control de las infecciones y para la promoción del crecimiento, tales como vacunas, probióticos, mejoramiento de las

programas de prácticas de manejo sanitario y desarrollar suplementos alimenticios para la promoción del crecimiento sin antimicrobianos.

- Desarrollar técnicas de laboratorio más seguras, precisas, costo efectivas y rápidas, las que permitirán la caracterización de aislados microbianos por serotipo y cepas.
- Desarrollar y ensayar nuevos modelos de evaluación de riesgos.

De igual modo, es altamente necesario e imprescindible establecer programas de vigilancia farmacológica y microbiológica, estudios que permitirán un acercamiento vital para la caracterización cualitativa y cuantitativa del estado actual de la resistencia microbiana, autóctona y alóctona, ligadas a los centros de cultivos y productivos de las especies salmonídeas.

#### **4.3.2 Recomendaciones de Procedimientos para el Control de lo Productos Antimicrobianos en Chile**

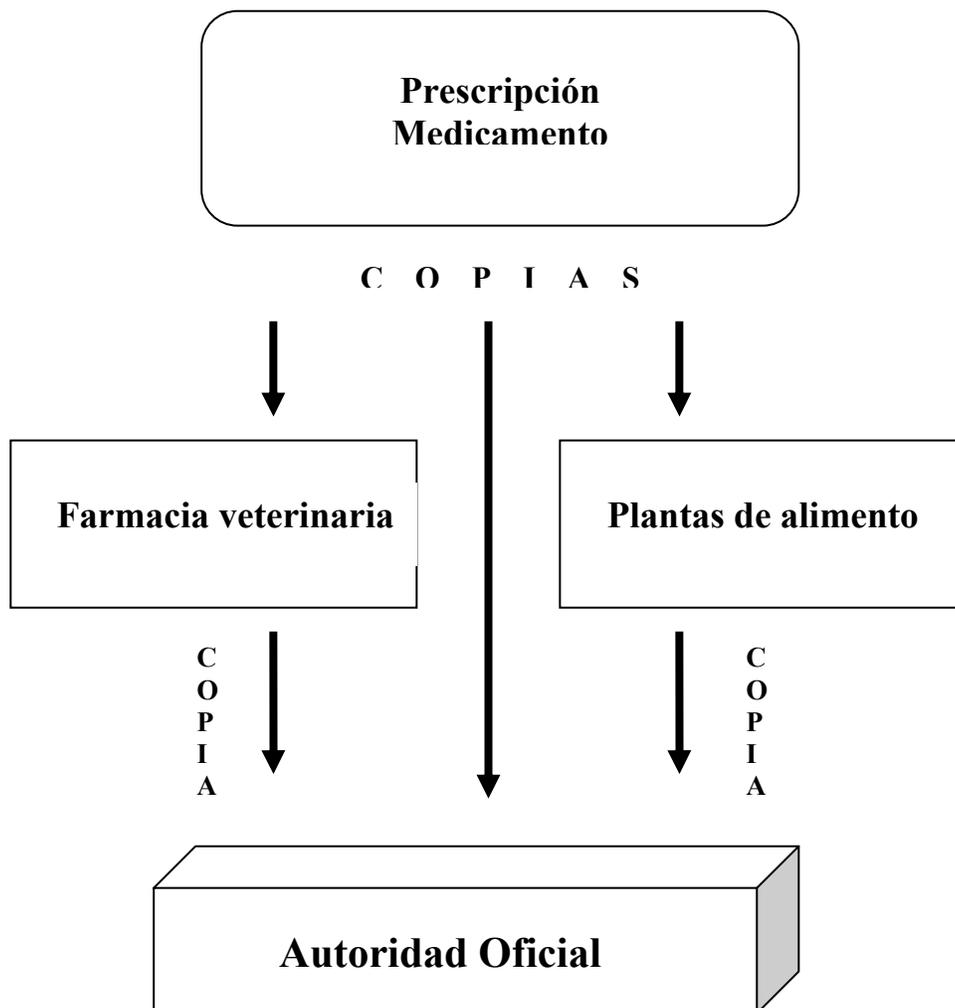
En cuanto a los procedimientos para el control de los antimicrobianos, su regulación y su debida información al público y partes interesadas, se recomienda seguir el ejemplo de las agencias reguladoras de Suecia, Dinamarca y Noruega. Es decir, implementar un sistema de captura de los volúmenes de antibacterianos, antiparasitarios y anestésicos utilizados por la industria acuícola, haciendo uso de una prescripción (receta) medico veterinaria, foliada y en triplicado, de las cuales una copia debe ser distribuida al laboratorio farmacéutico que proveerá del fármaco; una copia a la planta de alimento que elaborará el alimento medicado y otra que deberá ser enviada a la autoridad oficial, en el transcurso de la semana de realizada la prescripción del medicamento. A su vez, la planta de alimento y el laboratorio farmacéutico deben hacer llegar la copia foliada emitida por el médico veterinario a la autoridad oficial, en el transcurso del mes de emitida la orden, de tal forma poder cruzar la información y mantener un registro estricto de los fármacos utilizados por la industria acuícola (Figura N° 23).

Para el caso de los desinfectantes, ningún país ha incluido la regulación y control de estos productos, debido a que por una parte no tienen un efecto de resistencia probado sobre los patógenos. Son la herramienta recomendada por las autoridades sanitarias, tanto para combatir y prevenir las enfermedades infecciosas en el hombre, animales y también en peces. Por lo anterior, el manejo de esta información sería altamente engorroso, considerando que no es relevante para los fines que persigue la Autoridad Oficial.

La información que debe contener la prescripción incluye:

- Número de serie (folio).
- Identificación del veterinario que prescribe la orden (RUT).
- Identificación de la empresa, centro de cultivo, región
- Tipo de centro de cultivo (piscicultura, centro de esmoltificación, centro de engorda)
- Especie.
- Tamaño de los peces (kg).
- Tamaño del lote (nº de peces).
- Tipo de fármaco y su formulación.
- Cantidad de ingrediente activo.
- Tamaño del pellet e identificación de la planta de alimento.
- Indicación de uso (oral, baño, inyección).
- Instrucciones de uso.
- Fecha de inicio y fecha de término del tratamiento.
- Indicar si el fármaco será suministrado por un laboratorio farmacéutico o directamente de la planta de alimento.

Registro de médicos veterinarios autorizados para la medicación, colegio de aquellos que están validados por el tema ético.



**Figura N° 23:** Procedimientos sugeridos para el control de fármacos.

Adicionalmente, las plantas de alimento que producen alimento medicado deben ser autorizadas por la Autoridad Oficial y cumplir con los requerimientos estipulados por la Autoridad Oficial. Los laboratorios farmacéuticos y farmacias que proveen de los productos también deben ser autorizados para estos fines por la autoridad oficial.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Abarca A. 2001. Scallop hatcheries of *Agropecten purpuratus* (Lamarck. 1819) in Chile. A survey of the present situation. 74-75 pp. Book of Abstracts 13 th International Pectinid Workshop. Coquimbo. Chile.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). 1999. Toxicological profile for formaldehyde. En: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp111.pdf> .
- Alderman D.J. 1988. Fisheries Chemotherapy: A review. In Recent Advances in Aquaculture. Vol. 3. Eds Muir. J.F. y Roberts. R.J. pp: 1-61.
- Alderman D.J. 1992. Chemotherapy in the control of molluscan diseases. In: Chemotherapy in Aquaculture: from theory to reality. Office International des Epizooties. pp: 39-44.
- Alderman D.J. y C.Michel. 1992. Chemotherapy in aquaculture today. In: Chemotherapy in Aquaculture: from theory to reality. Office International des Epizooties. pp: 3-24.
- Alderman D.J. y T.S. Hastings 1998. Antibiotic use in aquaculture: development of antibiotic resistance –potential for consumer health risks. Int.J Food Sci. Tech 33. 139-155.
- Alderman. D.J. 2002. Trends in Therapy and Prophylaxis 1991-2001. Bull. Eur. Ass. Fish Pathol.. 22(2). 117-125.
- Alliance for the prudent use of antibiotics (APUA). 2002. The need to improve Antimicrobial use in agriculture. Ecological and human health consequences. *Clinical Infectious Diseases* 34 (Suppl 3): 71-144.
- Aquatic Health. 2004. Situación actual de residuos de fármacos y posibles puntos críticos a abordar. En: Seminario. Nuevas perspectivas para la prevención de enfermedades de salmonídeos en Chile. Novartis.
- Austin B. 1986. The control of bacterial fish diseases by antimicrobial compounds. Ministry of Agriculture. Fisheries and Food. Weymouth. U.K. 20: 255-268.
- Austin B. y D.A. Austin. 1987. Bacterial Fish Pathogens: Diseases in farmed and wild fish. John Wyle & Sons. New York
- Baillar III. J. y K.Travers. 2002. Review of assessments of the human health risk associated with the use of antimicrobial agents in agriculture. *Clinical Infectious Diseases* 34 (Suppl 3): 135-143.

Bangen M.K.; R. Nordmo y N.E. Sorli 1994. Description and evaluation of a new surveillance program for drugs use in fish farming in Norway. *Aquaculture*. 119:109-118.

Barnard F. y A. Maxwell. 2001. Interaction between DNA gyrase and quinolones: effects of alanine mutations at GyrA subunits residues Ser<sup>83</sup> and Asp<sup>87</sup> *Antimicrob Agents Chemother* 45 (7): 1994-2000.

Barza M. 2002. Potential mechanisms of increased disease in humans from antimicrobial resistance in food animals. *Clinical Infectious Diseases* 34 (Suppl 3): 123-125.

Barza M. y K. Travers. 2002. Excess infections due to antimicrobial resistance: the "Attributable Fraction". *Clinical Infectious Diseases* 34 (Suppl 3): 126-130.

Blackhall W. J. Pouliot. ; R. Prichard y R. Beech. 1998. *Haemonchus contortus*: selection at a glutamate-gated chloride channel gene in ivermectin and moxidectin-selected strains. *Molecular and Biochemical Parasitology* 95: 193-201.

Bloomquist J. 1999. Insecticides: Chemistries and Characteristics. Department of Entomology. Virginia Polytechnic Institute and State University. Blacksburg Virginia. En: <http://ipmworld.umn.edu/chapters/bloomq.htm>

Bowser P.R. 2001. Anesthetic options for fish. *Recent Advances in Veterinary Anesthesia and Analgesia: Companion Animals*. Gleed R.D. y Ludders J.W. (Eds.) International Veterinary Information Service. Ithaca NY (www.ivis.org). 2001; A1412.0701. En: [http://www.ivis.org/advances/Anesthesia\\_Gleed/bowser/ivis.pdf](http://www.ivis.org/advances/Anesthesia_Gleed/bowser/ivis.pdf) . Visitada el 18 de junio de 2004.

Bravo S. y M. Campos. 1989 "Coho Salmon Syndrome in Chile". FHS/AFS Newsletter. Vol 17 (3).3.

Bravo S. 1992. "Revisión de los medicamentos utilizados para el control de las enfermedades de peces en Chile." Monografía editado por laboratorio Veterquímica.

Bravo S. 1998. 2ª Edición de la "Revisión de los Medicamentos Utilizados para el Control de las Enfermedades de Peces en Chile". Monografía editada por Laboratorio Veterquímica.

Bravo S. 1999. "Atypical Furunculosis in Atlantic salmon" Fish Health Newsletter. Vol 27 (4) 2.

Bravo S. 2000. "Previniendo las enfermedades en la industria salmonera". *Rev. Chile Acuicola* 1: 21-25.

Brock T.; M. Madigan ; J.Martinko y J.Parker. 1998. Brock: biología de los microorganismos. 8ª. Ed. Prentice Hall. Madrid. España. 1064 pp.

Bruno D.W.; D.J. Alderman y H.J. Schlotfeld. 1998. ¿Que debo hacer?. Un manual Práctico para el Acuicultor. Asociación Europea de Ictiopatólogos. 64 pp.

Bryskier A. y J.Chantot. 1995. Classification and structure-activity relationships of fluoroquinolones. *Drugs* 49 (Suppl. 2): 16-28.

Burka J.F.; K.L. Hammell; T.E. Horsberg; G.R. Johnson; D.J. Rainnie y D.J. Speare. 1997. Drugs in salmonid aquaculture- a review. *J. Vet. Pharmacol. Therap* 20: 333-349.

Clark J.; J.Scott; F. Campos y J. Bloomquist 1995. Resistance to avermectins: extent. mechanisms. and management implications. *Annual Review of Entomology* 40: 1-30.

Chopra I. y M. Roberts 2001. Tetracycline antibiotics: mode of actions. applications. molecular biology. and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* 65 (2): 232-260.

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

Cunha B. 1999. Antibiotic resistance: myths. truths. and rational formulary approach. *Formulary* 34: 664-682.

Davies J. 1994. Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science* 264: 375-381.

Davies I. y G.Rodger . 2000. A review of the use of ivermectin as a treatment for sea lice [*Lepeophtheirus salmonis* Krøyer) and *Caligus elongatus* Nordmann] infestation in farmed Atlantic salmon *Salmo salar* L.). *Aquaculture Research* 31: 869-883.

Della Rocca G.; A. Zaghini; R. Zanoni ; V. Sanguinetti ; S. Zanchetta ; A. Di Salvo y J. Malvisi. 2004. Seabream (*Sparus aurata* L): disposition of amoxicillin after single intravenous or oral administration and multiple dose depletion studies. *Aquaculture* 232: 1-10.

DeLoney C. y N. Schiller . 1999. Competition of various  $\beta$ -lactams antibiotics for the major penicillin-binding proteins of *Helicobacter pylori*: antibacterial activity and effects on bacterial morphology. *Antimicrob Agents Chemother* 43(11): 2702- 2709.

Directorate of Fisheries. Department of Aquaculture. 2001. Key Figures from Norwegian Aquaculture Industry. 15 pp.

Directorio de Acuicultura y Pesca de Chile.2003. Ed. Techno Press S.A. 434 pp.

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 .

Dölz H. (2001) "Antibióticos en Acuicultura y su impacto en la Salud Pública y el medio ambiente". En Taller de Biotecnología marina. Universidad Católica de Valparaíso. La Serena.

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.

Elston R.A. 1984. Prevention and management of infectious diseases in intensive mollusc husbandry. *J. World Maricul. Soc.* 15: 284-300.

Elston R.A. 1990. Mollusc Diseases: Guide for the shellfish farmer. Washington Sea Grant Program. Seattle. 73 pp.

Enright W.J. 2003. En: Focus: Fish Health. Intrafish. Vol. 1. Issue 2: 12-19.

Environmental Protection Agency United States (EPA). 1995a. Federal register: Hydrochloric acid; Toxic chemical release report. En: <http://www.epa.gov/fedrgstr/EPA-TRI/1995/November/Day-15/pr-492.html>

Environmental Protection Agency United States (EPA). 1995. Reregistration eligibility decision bronopol list B case 2770. En: <http://www.epa.gov/REDs/status.htm> .

European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). 1996. Committee for veterinary medicinal products. Flumequine Summary report (1). EMA/MRL/104/96-FINAL.

European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). 1999c. Tricaine mesilate. Summary Report. EMA/MRL/586/99-FINAL

European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). 2000. Committee for veterinary medicinal products. Oxolinic acid. Summary report (2). EMA/MRL/753/00-FINAL.

Evelyn T.P.T. 1997. A Historical Review of Fish Vaccinology. In: Fish Vaccinology. Dev Biol. Stand. Basel. Karger. Vol 90. pp 3-12.

Fitt W.K.; G.A. Heslinga; T.C. Wattson. 1992. Use of antibiotics in the mariculture of giant clams (*F.tridacnidae*). Aquaculture. 104:1-10.

Florez J.; J.A. Armijo y Á. Mediavilla. 1997. Farmacología humana. 3ª Edición. Masson S.A. Barcelona. España. 1355 pp.

Fluit A.; M. Visser y F. Schmitz . 2001. Molecular detection of antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Rev* 14 (4): 836 -871.

Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). 2002. "El estado Mundial de la Pesca y la Acuicultura 2002". Grupo Editorial. Dirección de Información de la FAO. ISBN 92-5-30482-5.

Food and Drug Administration (FDA). 1989. Freedom of information summary NADA 140-831. En: <http://www.fda.gov/cvm/efoi/section2/140831020389.html> .

García J. 1998. Estructura funcionamiento y significado de los integrones bacterianos. *Boletín informativo de la Soc. Española de microbiología* 28: 18-22.

Gassner B.; A. Wüthrich; G. Scholtysik y M. Solioz. 1997. The Pyrethroids permethrin and cyhalothrin are potent inhibitors of the mitochondrial complex I. *J. Pharmacol. Exp. Ther* 281 (2): 855–860.

Georgopapadakou N. 1993. Penicillin-binding proteins and bacterial resistance to  $\beta$ -lactams. *Antimicrob Agents Chemother* 37(10): 2045-2053.

Gibello A.; M.Porrero; M.Blanco; A. Vela; P.Liévana; M.Moreno; J.Fernández-Garayzabal y L. Domínguez. 2004. Analysis of the *gyrA* gene of clinical *Yersinia ruckeri* isolates with reduced susceptibility to quinolones. *Appl. Environ. Microbiol* 70 (1): 599-602.

Gibreel A. y O.Sköld. 1999. Sulfonamide resistance in clinical isolates of *Campylobacter jejuni*: mutational changes in the chromosomal dihydropteroate synthase. *Antimicrob Agents Chemother* 43 (9): 2156-2160.

Grave K.M.; N.E. Engelstad y Tore Hastien. 1990. Utilization of antibacterial drugs in salmonid farming in Norway during 1980-1988. *Aquaculture* 86: 347-358.

Grave K.; A.Markestad; M.Bangen 1996. Comparison in prescribing patterns of antimicrobial drugs in salmonid fish farming in Norway during the periods 1980 – 1988 and in 1989 – 1994. *Journal of veterinary Pharmacology and Therapeutics* 19. 184 – 191.

Grave K.; E.Lingaas; M. Bangen; M. Ronning.1999<sup>a</sup>.Surveillance of the overall consumption of antibacterial drugs in humans, domestic animals and farmed fish in Norway in 1992 and 1996. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 43: 243-252.

Grave K.; Lillehaug E.; Lunestad B.T.; Horsberg T.E. 1999<sup>b</sup>. Prudent use of antibacterial drugs in Norwegian aquaculture? Surveillance by the use of prescription data. *Acta Vet. Scand*. 40: 185-195.

Group of Experts on the Scientific Aspects of Marine Environmental Protection (GESAMP). 1997. Towards safe and effective use of chemicals in coastal aquaculture. GESAMP Reports and Studies N° 65.

Guandalini E. 2003. VADEMECUM Farmaci e disinfettanti utilizzabili in acquacoltura in Italia e nei paesi UE. Associazione Piscicoltori Italiani. 54 p.

Hayes J. y C. Wolf. 1990. Molecular mechanism of drug resistance. *Biochem J* 272 (2): 281-295.

Hoffman G.L.1970. Control and treatment of parasitic diseases of freshwater fishes. Fisheries Leaflet. FDL-28. 7 pp.

Hoffman G.L. y A.J. Mitchell. 1982. Some chemicals that have been used for fish diseases and aquatic pests. U.S. Fish and Wildlife Service. B-2/7-82. 8 pp.

Hoope. 1999. Mode of action of fluoroquinolones. *Drugs* 58 (Supp.2): 6-10.

Horsberg T. 2004. Aquatic Animal Medicine. The Norwegian School of Veterinary Science. 18 pp.

Hoy T.; E. Horsberg y I. Nafstad. 1990. The disposition of ivermectin in Atlantic salmon (*Salmo salar*). *Pharmacol Toxicol* 67 (4): 307-312.

Høie S.; B.Martinsen; T.E. Horsberg y S.Sohlberg. (1992). Sensitivity patterns of Norwegian clinical isolates of *Aeromonas salmonicida* subsp. *salmonicida* to oxolinic acid, flumequine, oxytetracycline, and sulphadiazine/trimethoprim. Bulletin of the European Association of Fish Pathologists 12: 142 - 144.

Hsu H.; G. Wooster y P.Bowser 1994. Efficacy of enrofloxacin for the treatment of salmonids with bacterial kidney disease, caused by *Renibacterium salmoninarum*. *Journal of Aquatic Animal Health* 6 (3): 220-223.

Huang Y. y R.K. Prichard. 1999. Identification and stage-specific expression of two putative P-glycoprotein coding genes in *Onchocerca volvulus*. *Molecular and Biochemical Parasitology* 102: 273-281.

Huovinen P.; L.Sundström; G. Swedberg y O. Sköld 1995. Trimethoprim and sulfonamide resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 39 (2): 279-289.

Inglis V.; R.J. Roberts; .R. Bromage. 1993. Bacterial Diseases of Fish. Blackwell Scientific Publication. 312 pp.

Inglis V.; M.Soliman; I.Higuera Ciapara; R. Richards. 1992. Amoxycillin in the control of furunculosis in Atlantic salmon parr. *Vet Rec* 130 (3): 45-48.

International Programme on Chemical Safety (IPCS). 1989. Environmental Health Criteria 82. Cypermethrin.

En <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc82.htm#SectionNumber:2.2> .

International Programme on Chemical Safety (IPCS). 1998. Sodium Hypochlorite. En: <http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim495.htm>

Intrafish. 2003. Focus: Fish Health.. Vol. 1. Issue 2: 12-19.

Ishida N. 1992. Tissue levels of oxolinic acid after oral or intravascular administration to freshwater and seawater rainbow trout. *Aquaculture* 102: 9-15.

Kildea M. A.; L.Allan Geoff; R.E.Kearney. 2004. Accumulation and clearance of anaesthetics clove oil and AQUI-S from the edible tissue of silver perch (*Bidyanus bidyanus*). *Aquaculture* 232: 265-277.

King R. 2001. The presence of bacterial pathogens in recirculating Aquaculture system biofilms and their response to various Sanitizers. Faculty of the Virginia Polytechnic Institute and State University.

Kent M.L. y T. Poppe. 1998. Diseases of Seawater Netpen - Reared Salmonid Fishes. Pacific Biological Station. Canada. 138 pp.

Leclercq R. y P. Courvalin. 2002. Resistance to macrolides and related antibiotics in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 46 (9): 2727-2734.

Le Pennec M. y D. Prieur. 1977. Les antibiotiques dans les elevages de larves de bivalves marins. *Aquaculture*. 12 :15-30.

Levy S. 1987. Antibiotic use for grow promotion in animals: ecologic and public health consequences. *J Food Protec* 50 (7): 616-620.

Levy S. 1998a. The challenge of antibiotic resistance. *Sci Amer* 278 (3): 32-9.

Livermore D. 1995.  $\beta$ -lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 8(4): 557-584.

Lunestad B.T. 2002. Therapeutic agents in Norwegian aquaculture. consumption and residue control. Institute of Nutrition. Directorate of Fisheries. Norway.

Macorni R.; J. Lodmell y W. Hill. 1990. Identification of a rRNA/ Chloramphenicol interaction site within then peptidyltransferase center of the 50S subunit of the *Escherichia coli* ribosome. *J Biol Chem* 265 (14): 7894-7899.

Martinsen B. y T. Horsberg. 1995. Comparative single-dose pharmacokinetics of four quinolones. oxolinic acid. flumequine. sarafloxacin and enrofloxacin. in Atlantic salmon (*Salmo salar*) held in seawater at 10 °C. *Antimicrob Agents Chemother* 39 (5): 1059-1064.

Maskell J.; A. Sefton y L. Hall. 2001. Multiple mutations modulate the function of dihydrofolate reductase in trimethoprim-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 45 (4): 1104-1108.

McDonnell G. y D. Russell. 1999. Antiseptics and disinfectants: activity. action. and resistance. *Clinical Microbiology Reviews* 12 (1): 147-179.

McEwen S. y P.Fedorka-Cray. 2002. Antimicrobial use and resistance in animals. *Clinical Infectious Diseases* 34 (Suppl 3): 93-106.

Maeda-Martínez A.N. (ed.) 2001. Los Moluscos Pectínidos de Iberoamérica: Ciencia y Acuicultura. Editorial Limusa; México. 501 pp.

Material Safety Data Sheet (MSDS). 2003. Chemical and other safety information from the physical chemistry laboratory, Oxford University. En: <http://physchem.ox.ac.uk/MSDS/>

Meyers, T. 2003. Regulation Changes, Policies and Guidelines for Alaska Fish and Shellfish Health and Disease Control. Regional information report 1 N° 5J03-07. Alaska Department of Fish and Game Division of Commercial Fisheries.

Michael B.; P. Meinke; W. Shoop. 2001. Comparison of ivermectin. doramectin. selamectin. and eleven intermediates in a nematode larval development assay. *J. Parasitol* 87 (3): 692–696.

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.

Miranda C.D.; R. Zemelman. 2002a. Antimicrobial multiresistance in bacteria isolated from freshwater Chilean salmon farms. *The Science of the Total Environment* 923:207-218.

Miranda C.D.; R. Zemelman. 2002b. Bacterial resistance to oxytetracycline in Chilean salmon farming. *Aquaculture* 212: 31-47.

Miranda C.D.; C.Kehrenberg; C. Ulep; S. Schwarz; M.C. Roberts. 2003. Diversity of tetracycline resistance genes in bacteria from Chilean salmon farm. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Mar. 883-888 p.

Miranda C.D.; R.Rojas; K. Lohrmann. 2004. Evaluación y desarrollo de las estrategias de control microbiológico para reducir los niveles de mortalidad en el cultivo del ostión del Norte *Argopecten purpuratus*. Proyecto FDI PT-10. Universidad Católica del Norte.

Moffit C. 1991. FDA approved registration of erythromycin for treatment of bacterial kidney disease (BKD) in juvenile and adult chinook salmon. Annual report. reporting period: March 10.1989 to March 9. 1990 to bonneville power administration. Portland. OR. Contract 89PS96247. Project 89-32 46 p. *University of Idaho. Dept. of Fish and Wildlife Resources*.

Mushtaq M.; I.Syintsakos; P.Krieter; A.Colletti; B.Arison; I. Crouch y P. Wislocki. 1996. Absorption. tissue distribution. excretion. and metabolism of <sup>3</sup>H-and <sup>14</sup>C-labeled emamectin benzoate in rats. *J. Agric. Food. Chem* 44: 3342–3349.

Neu H. 1992. The crisis in antibiotic resistance. *Science* 257: 1064-1073.

Nikaido H. 1994. Prevention of drug access to bacterial targets: permeability barriers and active efflux. *Science* 264: 382-387.

Noga E. 2000. Fish disease: diagnosis and treatment. Ed. Iowa State University. 2000. 367 pp.

O'Brien T. 2002. Emergence. Spread. and Environmental Effect of Antimicrobial Resistance: How Use of an Antimicrobial Anywhere Can Increase Resistance to Any Antimicrobial Anywhere Else. *Clinical Infectious Diseases* 34 (Suppl 3): 78-84.

Oróstegui M. 1999. Estructura comunitaria y respuesta a antibacterianos de bacterias Gram negativas aisladas desde una columna de agua y del sedimento en un centro de cultivo de salmones. *Tesis. Esc. Biología Marina. Fac. de Ciencias. Univ. Austral de Chile. Valdivia*.

Piddock L. 1999. Mechanism of fluoroquinolones resistance: an update 1994-1998. *Drug* 58 (Suppl; 2): 11-18.

Poher I.; G. Blanc y S. Loussouarn. 1997. Pharmacokinetics of oxolinic acid in sea-bass. *Dicentrarchus labrax* (L., 1758). after a single rapid intravascular injection. *J Vet Pharmacol Therap* 20 (4): 267-275.

Poole K. 2000. Efflux-mediated resistance to fluoroquinolones in Gram-positive bacteria and Mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 44 (10): 2595-2599.

Post G. 1983. Textbook of Fish Health. TFH Publications. 256 pp.

Pratt W. 1981. Quimioterapia de la infección. Ed. Oxford University Press. New York. USA. 431 pp.

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

Rodhes G.; G.Huys; J.Swings; P.Mcgann; M.Hiney; P.Smith; R. Pickup. 2000. Distribution of oxytetracycline resistance plasmids between *Aeromonas* in hospital and aquaculture environments: implication of Tn1721 in dissemination of the tetracycline resistance determinant Tet A. *Appl. Environ. Microbiol* 66 (9): 3883-3890.

Rodríguez E.F. 1999 La desinfección como práctica útil en la lucha contra las infecciones animales. En:

[http://ourworld.compuserve.com/homepages/Academia\\_Veterinaria/news26.htm](http://ourworld.compuserve.com/homepages/Academia_Veterinaria/news26.htm)

Visitada el 22 de mayo de 2004.

Rojas A.I.; M.A. Jonquera; R.E. Avendaño; F.R. Silva; N. Reyes; C.E. Riquelme. 2001. The role of bacteria in the culture of the Scallop *Argopecten purpuratus*. 13<sup>th</sup> International Pectinid Workshop; Coquimbo. Chile. 147-148.

Roth M.; G. Rae; A.S. McGill y K.W. Young. 1993. Ivermectin Depuration in Atlantic Salmon (*Salmo salar*). *J. Agric. Food Chem* 41: 2434-2436.

Roy P. 1995. Integrons: novel mobile genetic elements mediating antibiotic resistance in enterobacteria and *Pseudomonas*. *APUA Newsletter* 13 (3): 1. 4-6.

Salmonicultura en el Sur de Chile. Compendio 2003. Ed. Sociedad Periodística Araucanía S.A. Diario El Llanquihue. 338-366 pp.

SalmonChile. 2004. Exportaciones chilenas totales, Millones de Dólares FOB Chile. En: [http://www.salmonchile.cl/publico/images-shop/T5-us\\$%201992-2003%20aa.xls](http://www.salmonchile.cl/publico/images-shop/T5-us$%201992-2003%20aa.xls)

Salmonoticias. 1998. Isa en Chile: ¿Cuestión de tiempo? N°68 12-15.

Schering Plough Animal Health. 2002. Slice. En: <http://www.spaquaculture.com/default.aspx?pageid=601>.

Schnick R.; F.P. Ameyer y D.L. Gray. 1989. A Guide to Approved Chemicals in Fish Production and Fishery Resource Management. 24 pp. University of Arkansas Cooperative Extension Service. Little Rock. AR.

Schnick R. A.; D.J. Alderman; R. Armstrong; R.Le Gouvello ; S.Ishihara; E. C.Lacierda; S. Percival y M.Roth. 1997. World aquaculture drug and vaccine registration progress. Bull. Eur. Ass. Fish Pathol. 17(6): 251- 260.

Schwarz S.; C. Werckenthin y C. Kehrenberg. 2000. Identification of a plasmid-borne chloramphenicol-florfenicol resistance gene in *Staphylococcus sciuri*. *Antimicrob Agents Chemother* 44 (9): 2530-2533.

Shmidt A.; M. Bruun; I.Dalsgaard y J. Larsen. 2001. Incidence, distribution, and spread of tetracycline resistance determinants and integron-associated antibiotic resistance genes among motile Aeromonads from fish farming environment. *Appl. Environ. Microbiol* 67 (12): 5675-5682.

Scottish Environment Protection Agency (SEPA). 1998. Policy on the use of cypermethrin in marine cage fish farming. Risk assessment. EQS and recommendations. En: <http://www.sepa.org.uk/policies/pdf/30.pdf>.

Scottish Environment Protection Agency (SEPA). 1999a. Emamectin benzoate An Environmental Risk Assessment. Fish Farming Advisory Group. En: [http://www.sepa.org.uk/aquaculture/policies/emamectin\\_benzoate.pdf](http://www.sepa.org.uk/aquaculture/policies/emamectin_benzoate.pdf) .

Scottish Environment Protection Agency (SEPA). 1999b. Calicide (Teflubenzuron)-Authorisation for use as an in-feed sea lice treatment in marine cage salmon farms. Risk Assessment. EQS and Recommendations. En: <http://www.sepa.org.uk/policies/pdf/29.pdf>. Visitada el 10 de junio de 2004.

Shepherd J.; R. Waigh y P.Gilbert . 1988. Antibacterial action of 2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol (bronopol). *Antimicrob Agents Chemother* 32 (11): 1693-1698.

Sohlber S.; K. Ingebrigtsen; M.K.Hansen; W.L.Hayton y T.E. Horsberg. 2002. Flumequine in Atlantic salmon *Salmo salar*: disposition in fish held in seawater versus fresh water. *Dis Aquat Organ* 49(1): 39-41.

Spratt B. 1994. Resistance to antibiotics mediated by target alterations. *Science* 264: 388-393.

Stehly G.R.; J.R. Meinertz y W.H. Gingerich. 1998. Effect of temperature on the pharmacokinetics of benzocaine in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) after bath exposures. *J. Vet. Pharmacol. Therap* 21: 121-127.

Summers A. 2002. Generally Overlooked fundamentals of bacterial genetics and ecology. *Clinical Infectious Diseases* 34 (Suppl 3): 85-92.

Swartz M. 2002. Human diseases caused by foodborne pathogens of animal origin. *Clinical Infectious Diseases* 34 (Suppl 3): 111-122.

Sørensen B.; S. Nielsen y J. Jensen. 2002. Environmental assessment of veterinary medicinal products in Denmark. Danish Environmental Protection Agency. Environmental project N° 659 2002.

Tait-Kamradt A.; J.Clancy; M.Cronan; F.Dib-Hajj; L.Wondrack; W.Yuan y J. Sutcliffe 1997. *mefE* is necessary for the erythromycin-resistant M phenotype in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 41(10): 2251-2255.

Tenover F. y J. McGowan. 1996. Reasons for the emergence of antibiotic resistance. *Am J Med Sci* 311: 9-16.

Tipper D. y J. Strominger. 1965. Mechanism of action of penicillins: a proposal based on their structural similarity to acyl-D-alanyl-D-alanine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 54 (4): 1133–1141.

Tomasz A. 1994. Multiple antibiotic-resistant pathogenic bacteria. *N Engl J Med* 330: 1247–1251.

Torkildsen L. y T. Magnesen. 2001. Antibiotics necessary for stable hatchery production of great scallops. *Aquaculture Europe* 2001. Special Publication N°32: 504 -505.

Travers K. y M. Barza. 2002. Morbidity of infections caused by antimicrobial resistant bacteria. *Clinical Infectious Diseases* 34 (Suppl 3): 131-134.

Unit for Laboratory Animal Medicine (ULAM). 1999. Guidelines for anesthesia. surgery analgesia. and post-anesthetic care of Fish. En: [http://www.ucuca.umich.edu/anesthesia\\_fish.doc](http://www.ucuca.umich.edu/anesthesia_fish.doc) .Visitada el 26 de mayo de 2004.

United States Pharmacopeia (USP). 2003a. Veterinary monographs tetracyclines. En: <http://www.usp.org/pdf/veterinary/tetracyclines.pdf> .

United States Pharmacopeia (USP). 2003b. Veterinary monographs florfenicol. En <http://www.usp.org/pdf/veterinary/florfenicol.pdf> .

United States Pharmacopeia (USP). 2003c. Veterinary monographs enrofloxacin. En: <http://www.usp.org/pdf/veterinary/fluoroquinolones.pdf> .

United States Pharmacopeia (USP). 2003d. Veterinary monographs potentiaded sulfonamides.

En: <http://www.usp.org/pdf/veterinary/potentiatedSulfonamides.pdf> .

Uriarte I.; A. Farías; J.C.Castilla. 2001. Effect of antibiotic treatment during larval development of the Chilean scallop *Argopecten purpuratus*. *Aquacultural Engineering*. 25:139-147.

Vemuri N. 1994. Benzalkonium chloride. En: Handbook of pharmaceutical excipients. WADE. A and WELLER. P. Editor. 2ª Edición. The Pharmaceutical Press. London. England. 651pp.

Vester B. y S. Douthwaite. 2001. Macrolide resistance conferred by base substitutions in 23S rRNA. *Antimicrob Agents Chemother* 45 (1): 1-12.

Vidaver A. 2002. Use of antimicrobials in plant agriculture. *Clinical Infectious Diseases* 34 (Suppl 3): 107-110.

Veterinary Medicines Directorate. 2003. Sales of antimicrobial products authorised for use as veterinary medicines, antiprotozoals, antifungals, growth promoters and coccidiostats, in the UK in 2002. 25 pp.

Veterinary Mutual Recognition Index (VMRI). 1999. Summary of Product Characteristics. Excis®. En: [http://www.hevra.org/vmri\\_spc/](http://www.hevra.org/vmri_spc/).

Vollmer V. y J. Höltje. 2000. A simple screen for murein transglycosylase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 44 (5): 1181-1185.

Wang S.; M. Barile y G. Wang. 2001. A phenylalanine residue at segment D3-S6 in Nav 1.4 voltage-gated Na<sup>+</sup> channels is critical for pyrethroid action. *Mol. Pharmacol.* 60: 620 - 628.

White D.; C.Hudson; J.Maurer; S.Ayers; S.Zhao; M.Lee; L.Bolton; T.Foley y J. Sherwood. 2000. Characterization of chloramphenicol and florfenicol resistance in *Escherichia coli* associated with bovine diarrhea. *J Clin Microbiol* 38 (12): 4593-4598.

Williams D. A. y T.Lemke. 2002. Foyes's principles of medicinal chemistry. 5a. Edición. Filadelfia : Lippincott Williams & Wilkins. 1114 pp.

Willmontt C. y A. Maxwell. 1993. A single point mutation in the DNA gyrase protein greatly reduces binding of fluoroquinolones to the gyrase-DNA complex. *Antimicrob Agents Chemother* 37 (1): 126-127.

Wise R.; T.Hart; O.Cars; M.Streulens; R.Helmuth; P. Huovinen y M. Sprenger. 1998. Antimicrobial resistance. *Brit Med J* 317: 609-610.

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

World Health Organization (WHO). 1989. Dichlorvos. En: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc79.htm#SectionNumber:2.2>

World Health Organization (WHO). 1997. The medical impact of the use of Antimicrobial in food animals. Report of a WHO meeting. Berlin. Germany.

World Health Organization (WHO). 2000. Global strategy for containment of antimicrobial resistance. WHO/CDS/CSR/DRS/2000.I-DRAFT.

## **PARTE II ANTI-INCRUSTANTES**

**S. Bravo; M.T. Silva; C. Lagos; M. Urbina**

## **OBJETIVO N°1b**

Determinar los productos genéricos y/o compuestos activos de los productos químicos o bioquímicos utilizados comúnmente por la industria acuicultora nacional. En este caso, referido a anti-incrustantes.

### **1.1.b ANTECEDENTES**

Para disminuir el efecto del fouling en las estructuras sumergidas, se han formulado una serie de pinturas conocidas como anti-incrustantes o antifouling. Los anti-incrustantes son fabricados por una división de la industria de las pinturas, sin embargo su composición es muy diferente a las pinturas ordinarias. El principio se basa en una delgada capa de pintura anti-incrustante, cuya composición es biocida. Sobre la superficie sumergida, se va formando por disolución y lixiviación una delgada capa de una solución que es tóxica para las fases tempranas de los organismos que componen el fouling (Lovegrove, 1979). Las pinturas anti-incrustantes junto con los recubrimientos anticorrosivos y la protección catódica, constituyen los sistemas para el resguardo de las instalaciones o elementos sumergidos en el mar.

La composición, abundancia y estacionalidad del fouling dependen de factores geográficos tales como temperatura del agua, salinidad, luminosidad, mareas y turbidez, entre muchos otros (Lovegrove, 1979). Estos organismos colonizan las instalaciones marinas en sus primeras etapas de vida o estadios larvales, donde se desplazan libremente por la columna de agua en busca de un sustrato para asentarse. Luego estas comunidades comienzan a desarrollarse, incrementando su peso y talla, lo que provoca las siguientes consecuencias:

- Aumento del área sólida de la red (Tabla N°60), lo que disminuye el flujo de agua a través de ella entre un 30 a un 40% (Beveridge, 1991; Willoughby, 1999), esto a su vez provoca un aumento de la resistencia a las corrientes y

un cambio de las condiciones dentro de la jaula, reduciendo los niveles de O<sub>2</sub> e incrementando los niveles de amonio (Milne, 1970; Willoughby, 1999). Además actúan como reservorio de patógenos, con serios perjuicios económicos que influyen en el resultado final del negocio.

- Aumento del peso de la red, bollas, cabos, jaulas, pontones etc.; pérdida de flotabilidad; cambio de las condiciones de fondeo y equilibrio de las instalaciones.
- Disminución de la durabilidad de las redes jaulas y aumento del riesgo de colapso de éstas.
- Aumento en los costos por mantención y remoción del fouling.

**Tabla N° 60:** Efecto del fouling en el incremento en el diámetro del hilo y área sólida (C<sub>d</sub>) para diferentes materiales usados en la construcción de redes.

Material	Tamaño malla (mm)	Tiempo inmersión (meses)	Diámetro hilo inicial (mm)	Cd Inicial	Diámetro hilo final (mm)	Cd Final
Nylon	50	2	2,3	1,42	10,2	3,99
PP (Ulstron)	50	2	2,5	1,47	10,2	3,99
PE (Courlene)	50	2	1,9	1,33	8,9	3,46
PE (estandar)	50	2	1,5	1,26	7,6	2,95
PE (cupra-proofed)	50	2	1,5	1,26	5,1	2,13
Netlon	50	2	3,3	1,19	7,6	1,48

Fuente: Beveridge, 1991

Considerando que la acción de las incrustaciones generan un perjuicio económico, las empresas fabricantes de anti-incrustantes han desarrollado productos que permiten mantener las redes limpias por más tiempo, sin daño a los peces, atacando a los organismos incrustantes en sus primeras fases vitales, cuándo estos todavía se encuentran en forma de esporas o larvas ya que los individuos adultos son mucho más resistentes a los productos usados para su control.

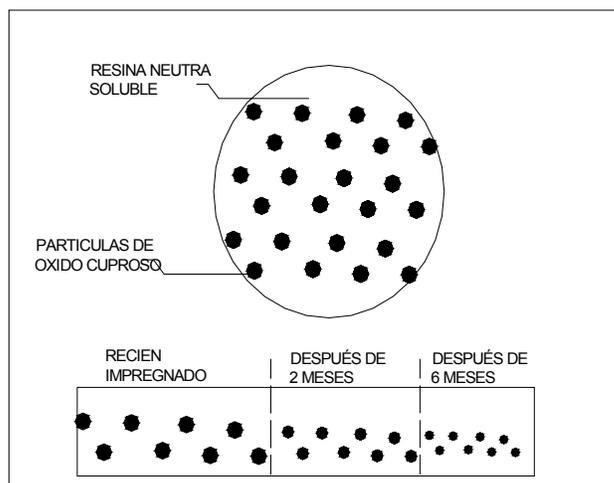
Las pinturas anti-incrustantes están constituidas básicamente por:

- Cuerpo aglutinante o matriz.
- Compuesto activo.
- Compuestos auxiliares.
- Solvente

**La matriz o el cuerpo aglutinante** del anti-incrustante determina la velocidad con que serán liberadas las partículas biocidas del componente activo. La velocidad de lixiviación o de desprendimiento del agente tóxico es un factor crítico que influye en la eficiencia de los recubrimientos, debe ser lo suficientemente alta para proporcionar protección pero no excesivamente alta, puesto que reduciría la duración del recubrimiento y elevaría la liberación en el ambiente marino (Solver, 1994). La velocidad de lixiviación depende, además de la matriz, de otros factores como la composición del agente tóxico y las características físicas del lugar donde se utilizará la red, como temperatura y velocidad de las corrientes.

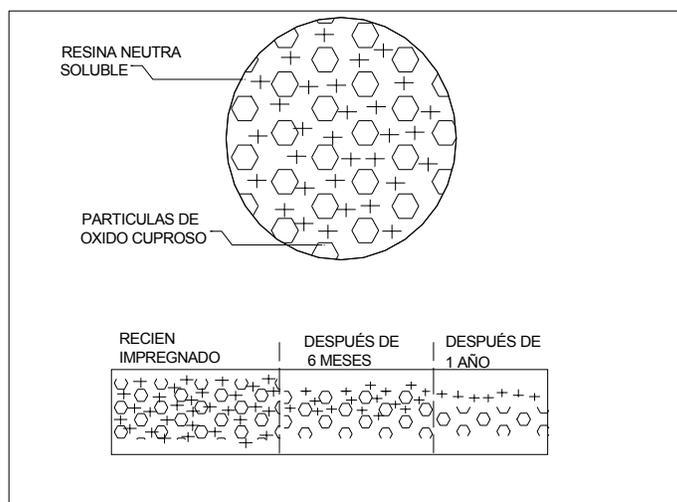
Un anti-incrustante efectivo basado en compuestos de cobre debe liberar el cobre a una tasa aproximada de 10 a 20 microgramos /cm<sup>2</sup>/ día (Lovegrove, 1979). La tasa de lixiviación decrece a medida que transcurre el tiempo de aplicación en el agua, llegando al punto que pierde las propiedades de biocida para el fouling, haciendo necesario la reimpregnación de las redes. Según el cuerpo aglutinante o matriz se distinguen cinco tipos de anti-incrustantes que difieren en sus características y forma en que actúan una vez en el agua.

**a) Antifouling convencional o matriz soluble (Figura N°24):** Usan como biocida óxido cuproso, dispersado en una resina neutra. Cuando la pintura se sumerge en agua una disolución gradual de la resina permite el afloramiento (“leaching”) del biocida. La lixiviación es rápida, difícil de controlar y depende básicamente de las características de la resina.



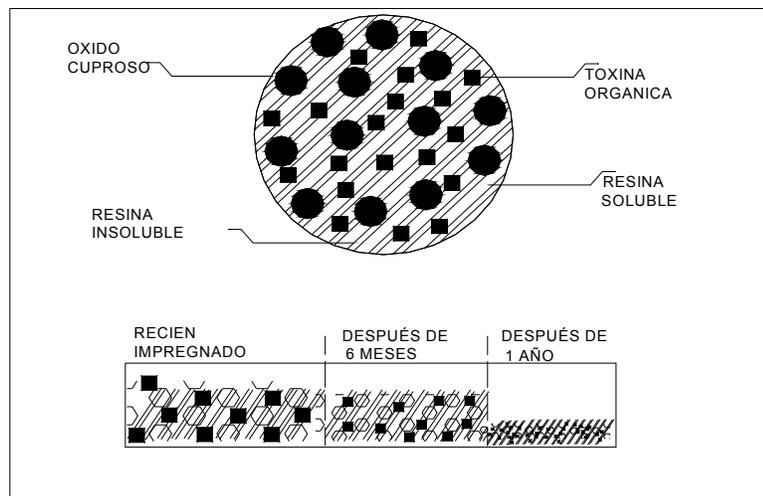
**Figura N°24:** Antifouling de matriz soluble o convencional.

**b) Antifouling de matriz insoluble o tipo contacto (Figura N°25):** Usa como biocida partículas de óxido cuproso, dispersadas en una resina insoluble, generalmente caucho clorado. Las partículas de óxido cuproso siempre están expuestas sobre la superficie. La solubilidad de la resina es muy pobre y no todo el contenido de toxinas es aprovechado.



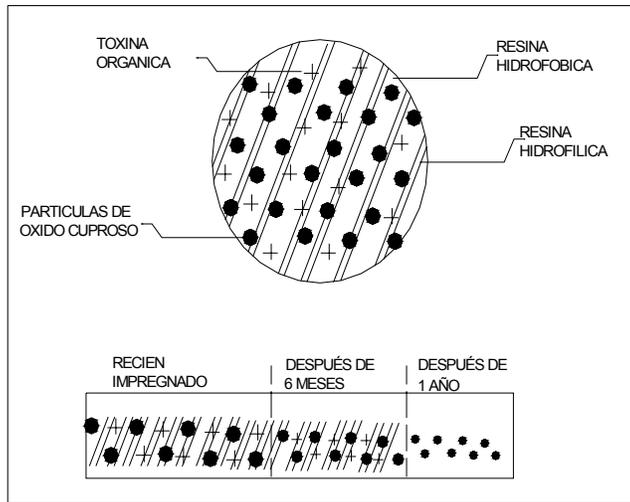
**Figura N°25:** Antifouling de matriz insoluble o tipo contacto.

**c) Antifouling de matriz mixta (Figura N°26):** Este antifouling utiliza como biocida óxido cuproso y agregados de productos organostánicos dispersos en una resina soluble mezclada con resinas insolubles. Logra una eficiencia mayor en su comportamiento y una mejor compensación costo-duración-calidad. Las toxinas migran en forma gradual y se puede regular el “leaching” con la adición de una proporción adecuada entre las resinas solubles e insolubles.



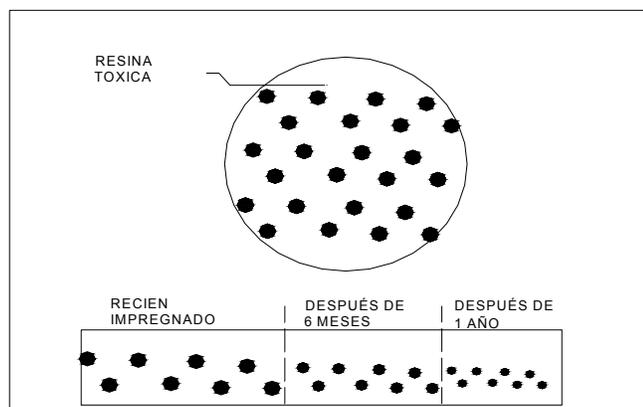
**Figura N° 26:** Antifouling de matriz mixta.

**d) Antifouling hidrofílico (Figura N°27):** Este es un antifouling compuesto de una resina hidrofílica insoluble en el mar, que deja penetrar el agua a través de la capa de pintura, disolviendo la toxina sin remover la matriz.



**Figura N°27:** Antifouling hidrofílicos.

**e) Antifouling autopulimentantes o DRP (Figura N°28):** Este tipo de pintura es un producto homogéneo sintetizado por condensación entre una resina orgánica y un compuesto organometálico. En contacto con el agua de mar la resina se hidroliza, liberando el compuesto organometálico que actúa como toxina del fouling. Se puede regular la toxicidad y la solubilidad en agua, obteniéndose una protección por un período largo y una dureza controlada básicamente según el uso al que se destinará el antifouling. La eficiencia de este antifouling es excelente y teóricamente pueden lograrse protecciones por períodos muy largos, dependiendo del espesor aplicado y del leaching de la resina.



**Figura N°28:** Antifouling poliméricos autopulimentante.

**Compuesto activo:** Estos productos solo se formulan con óxido cuproso como biocida y no contienen otros metales pesados como estaño o mercurio. El Oxido Cuproso es hasta ahora el biocida más efectivo por su amplio espectro de prevención, actuando como anti-algas y anti-incrustantes.

Mediante un proceso de disolución controlado o lixiviación de la resina en agua de mar, las cargas tóxicas se liberan lentamente de manera de crear una atmósfera letal alrededor de la superficie, impidiendo que se fijen organismos incrustantes. La lixiviación del óxido cuproso es en cantidades muy bajas, por lo tanto, no afecta a los salmones ni los alrededores de las jaulas.

**Tipo de solventes:** Actualmente se comercializan dos tipos de productos en Chile:

- **Anti-incrustantes base solvente:** Son aquellos que utilizan solventes orgánicos. La mayoría está basado en solventes volátiles, siendo los más utilizados xylol, white spirit, petróleo y parafina. Los solventes por si solos ya poseen cierta toxicidad, estos se comienzan a lixiviar y/o a disolver al entrar en contacto con el agua, a medida que esto ocurre el solvente va siendo reemplazado por agua.

- **Anti-incrustantes base agua:** Son aquellos que utilizan agua como solvente. La primera pintura antifouling base agua fue desarrollada a principios de los años 1970's por Flexabard en conjunto con las agencias de gobierno de Noruega, el Reino Unido y Canadá (Pazian, 2004). Esta pintura fue introducida a principios de los años 1980's en el mercado Chileno, sin embargo solo comenzó a ser usada por los talleres de redes en el año 2001, siendo su principal complicación para los talleres de redes el tiempo de secado que requiere esta pintura antes de ser puesta en el agua, a diferencia de las pinturas base solventes, las cuales por la evaporación de los solventes usados se secan rápidamente.

Las pinturas en base agua fueron desarrolladas para reducir el impacto en el medio ambiente al reducir los compuestos orgánicos volátiles (VOC) y eliminar compuestos químicos inflamables y combustibles. De acuerdo a Pazian (2004), el 100% de las redes destinadas a la acuicultura en Norteamérica son tratadas con pinturas antifouling base agua y en Europa la proporción es sobre el 80%.

**Compuestos Auxiliares:** En los resultados de análisis por espectrometría de fluorescencia de rayos X, presentados en el proyecto FDI 01CR3PT-04, realizados a tres marcas de pinturas anti-incrustante utilizadas por los talleres de redes en Chile, se encontró mas de 20 componentes presentes en porcentajes variables entre las distintas marcas y tipos de pinturas. En la Tabla N°61 se entrega información acerca de los 12 principales elementos, destacándose el cobre con el mayor porcentaje, al ser el ingrediente biocida.

**Tabla N° 61:** Resultados de Análisis por Espectrometría Fluorescencia de Rayos X (%), (Fuente: Proyecto FDI 01CR3PT-04, 2003).

Muestra	Pigmento	PbO	SnO <sub>2</sub>	ZnO	Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Cr <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	CaO	Cl	SO <sub>3</sub>	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	SiO <sub>2</sub>	MgO	Cu (*)
Pinturas	% en peso	Plomo	Estaño	Zinc	Fierro	Cromo	Calcio	Cloro	Azufre	Fósfo	Silicio	Magn	Cobre
Pintura 1	39,0	0,00	0,10	1,80	10,40	0,03	18,20	0,17	0,16	0,14	14,30	7,50	44,00
Pintura 1	39,0	0,02	0,13	2,10	12,50	0,05	18,40	0,09	0,18	0,19	14,30	7,40	42,30
Pintura 2	28,8	0,02	0,07	0,04	10,80	0,04	0,70	0,14	4,70	0,11	18,10	10,90	43,70
Pintura 2	28,9	0,03	0,05	0,06	14,00	0,07	0,64	0,12	5,60	0,13	23,40	11,90	29,40
Pintura 2	30,7	0,06	0,43	0,32	15,40	0,05	3,20	0,11	3,50	0,07	14,10	11,50	43,20
Pintura 3	28,6	0,04	0,22	0,05	27,60	0,00	22,90	0,09	0,27	0,14	5,20	0,67	40,80
Pintura 4	12,5	0,11	0,49	0,08	17,80	0,00	0,08	0,30	0,11	0,08	1,80	0,15	78,70
Pintura 4	12,3	0,11	0,48	0,13	22,60	0,00	0,03	0,37	0,11	0,05	2,50	0,20	73,20

(\*) El cobre puede estar presente como: Cu<sub>2</sub>O, CuO, Cu Metálico u otra forma.

## 1.2.b DESARROLLO METODOLOGICO

Para el cumplimiento del objetivo específico N°1 se realizó un censo de todas las empresas involucrados en la distribución y comercialización de anti-incrustantes para el tratamiento de redes de peces en Chile, en los últimos cinco años, lo que comprendió el periodo entre los años 1999 y 2003. Para ello se consultó los siguientes registros administrativos:

- La Guía Telefónica
- El Directorio de Acuicultura y Pesca de Chile. Año 2003
- El Compendio Salmonicultura en el Sur de Chile. Año 2003
- La Asociación de Talleres de Redes ATARED

Posteriormente, para verificar la información obtenida de los registros administrativos se contactó telefónicamente a cada una de las empresas identificadas. Lo anterior permitió obtener una base de datos actualizada de todos los actores involucrados en la distribución y comercialización de anti-incrustantes en Chile, hasta el año 2003.

Una vez definidas las empresas objeto de estudio, se determinó los métodos y procedimientos aplicables para la recolección de la información, los cuales fueron:

- Métodos: Correo electrónico, entrevistas personales, correo postal y encuestas telefónicas.
- Procedimientos: Censo de todas las empresa distribuidoras y comercializadoras de anti-incrustantes en Chile.

Se elaboraron dos encuestas, una dirigida a las empresas distribuidoras que comercializan los anti-incrustantes en el país (Encuesta 12) y otra dirigida a los Talleres de Redes, (Encuesta 13). Los cuestionarios fueron planteados sobre la base de preguntas cerradas cuya finalidad fue capturar la siguiente información:

- tipos de anti-incrustantes comercializados para la industria acuícola
- características del anti-incrustantes
- componentes del anti-incrustantes
- volumen de anti-incrustantes usado por Región y por año.

### **1.3.b RESULTADOS**

De acuerdo al catastro realizado, se identificaron siete empresas distribuidoras de anti-incrustante en el país, todas ellas representadas en la Décima Región, las cuales ofertan 10 productos de antifouling diferenciándose en pinturas con solventes y al agua (Tabla N°62). De los productos registrados en Chile, solo Netrex de la empresa Noruega NetKem AS fue el que no presentó cifras de venta para el período de estudio, al encontrarse en proceso de penetración de mercado.

**Tabla N° 62:** Anti-incrustantes distribuidos en Chile.

<b>Marca Comercial</b>	<b>Características</b>	<b>Distribuidor Chile</b>	<b>Fabricante</b>
Flexgard	Con Solvente Al agua	Aqua Cards	Flexabar Aquatech Co. (USA)
Hempanet 7150 A	Con Solvente	Kupfer	Pinturas Hempel (Chile)
Norimp 2000	Con Solvente	Ceresita	Jotun-Henry Clark Ltda (DN)
B 04464 Q	Con Solvente	Sherwin Williams	Sherwin Williams (Chile)
Aquasafe	Con Solvente Al agua	Equipos Industriales	Gjoco Industrier AS (Noruega)
Netguard Aquanet	Con solvente Al agua	Bayer	Sten-Hansen Maling AS (Noruega)
Netrex*	Al agua	Akva Chile	NetKem AS (Noruega)

\* Antes distribuido por Movil (Copec)

### **Características de los anti-incrustantes distribuidos en Chile**

De acuerdo a las fichas técnicas consultadas y de acuerdo a la información recepcionada a través de las encuestas, los anti-incrustantes disponibles en Chile se pueden clasificar en anti-incrustantes base solvente y en anti-incrustantes base agua. La composición porcentual de la formulación de los anti-incrustantes presentados en la Tabla N°63 fue extraída de las fichas técnicas entregadas por los distribuidores de los diferentes productos comercializados en el país. En todos los productos ofertados en el mercado nacional, el componente activo es óxido de cobre, el que de acuerdo a las fichas técnicas varía entre un 10 y un 30 % del producto concentrado. Por otro lado el porcentaje de sólidos totales del producto concentrado es más variable, fluctuando entre un 42 y un 67 %. El pigmento utilizado en la totalidad de los productos es óxido de hierro, lo que caracteriza a los anti-incrustantes utilizados por ser de color rojizo.

**Tabla N° 63:** Características técnicas de los anti-incrustantes comercializados en Chile.

Producto	Solvente	Componente activo	Agente ligante	Pigmento	Peso Específico (gr./cm <sup>3</sup> )	Sólidos (%)	(%) Cobre
Aquasafe	Xileno White spirit	Oxido cuproso	Resina Natural	Oxido de Fierro	1,27	45	15-25
Aquasafe-W	Agua	Oxido cuproso	Acrílico y cera	Oxido de Fierro	1,27	54	15-30
Aqua-Net	Agua	Oxido cuproso	Acrílicos de dispersión	Oxido de Fierro	1,34	42- 50	10-30
Net-Guard	Aguarrás xileno	Oxido cuproso	Resina sintética	Oxido de Fierro	1,22	48-55	10-30
Norimp 2000	Aguarrás mineral	Oxido cuproso	Colofonia modificada	Oxido de Fierro	1.2 – 1.4	57 ± 2	10–20
Hempanet 7150 A	Xileno White spirit	Oxido cuproso	Colofonia	Oxido de Fierro	1.35 ± 0.1	50	10-15
Flexgard	Aguarrás mineral	Oxido cuproso	Resina Natural	Oxido de Fierro	1.56 – 1.56	67 ± 5	15-20
Flexgard	Agua	Oxido cuproso		Oxido de Fierro	1.45 -1.49	55	10-15
Netrex	Agua	Oxido cuproso	Emulsión Cera	Oxido de Fierro	1,15- 1,20		10-20
B 04464 Q	Aguarrás mineral	Oxido cuproso	Colofonia modificada	Oxido de Fierro	1,2 ± 0,02	59 ± 2	

## **OBJETIVO N°2b**

Estimar la cantidad, volumen y procedencia de los anti-incrustantes utilizados por la industria acuicultora nacional.

### **2.1.b ANTECEDENTES**

Al igual que para otros países consultados, no existen registros de los volúmenes de anti-incrustantes usados por la industria acuícola nacional.

Para el caso de Noruega, la cantidad de sustancias en base a cobre en anti-incrustantes usados para la acuicultura es registrado en “Product Register”. The Product Register fue establecido en 1981 por el Parlamento Noruego y es una agencia subordinada por el Ministerio del Medioambiente. Esta agencia es responsable del registro de sustancias y productos químicos y está encargada de prevenir el daño en la salud y medioambiente resultante de estos químicos. El Product Register mantiene información de los productos químicos que son comercializados en Noruega y etiquetados como sustancias peligrosas al contener químicos dañinos. El producto debe ser etiquetado como sustancia peligrosa de acuerdo al Chemical Labelling Regulations. Si las cantidades puestas en el mercado anualmente son superiores a los 100 Kg, debe ser declarado al Product Register (Hilde Aarefjord, Advicer SFT; comunicación personal).

De acuerdo a Willoughby (1999), en Noruega los costos de impregnación de redes ascienden a los NOK100 millones por año, utilizando sobre 700.000 litros de anti-incrustantes en total.

### **2.2.b DESARROLLO METODOLOGICO**

Con base en cuestionarios aplicados mediante encuestas, se pudo recabar la información estadística de todos actores involucrados en la distribución, comercialización

y utilización de anti-incrustante en Chile, identificados al cumplir el Objetivo N°1. Adicionalmente, se realizó un catastro de todas las empresas que dan servicios de impregnación de redes, las que en su mayoría están localizadas en la Región X y que corresponden al 85% (Tabla N° 64). La metodología de trabajo utilizada fue la planteada en el Objetivo N°1.

**Tabla N°64:** Listado de los talleres de redes que dan servicios de impregnación durante el período de estudio.

N°	Nombre Empresa	N°	Nombre Empresa
1	Aqua Cards	11	Salmored Ltda
2	Aqua Chiloe	12	Servicios Integrales
3	Domke Net*	13	Simar Net
4	Kaweshkar	14	Red Mar
5	Master Nets	15	Petrel. Ltda.
6	Nisa Redes S.A.	16	Taller de redes Sega*
7	Redes EBH	17	Redes B & B*
8	Redes Marmau	18	Redes y Nets
9	Redes Quellon (JVO)	19	Aqua Saam
10	Salmonet	20	Fabrica de redes Piscis

(\*) Con talleres en la Región XI

### Estimación de los volúmenes de anti-incrustantes

El volumen anual de anti-incrustante utilizado por la acuicultura Chilena fue calculado de acuerdo a las respuestas recibidas a través de las encuestas N°12 y N°13. Lo anterior permitió la creación de una base de datos en la cual fue factible hacer análisis estadísticos descriptivos e inferencias respecto de las tendencias de uso año tras año. La diferencia o error de estimación de los litros de anti-incrustantes utilizados por la acuicultura Chilena se determinó de acuerdo a la diferencial producida entre lo informado por los talleres de redes y los proveedores del producto. Si no se cumplía la igualdad señalada en la ecuación N°1, se procedía a determinar el error de estimación para el año  $i$ , mediante la ecuación N°2.

$$Q_i = Q_{Ti} = Q_{\rho i} \quad \text{Ecuación N°1}$$

$$e_i = Q_{Ti} - Q_{\rho i} \quad \text{Ecuación N°2}$$

$Q_i$  = Litros anti-incrustante utilizados en el año  $i$  .

$Q_{Ti}$  = Litros anti-incrustante utilizados por los talleres de redes en el año  $i$  .

$Q_{\rho i}$  = Litros anti-incrustante utilizados por los proveedores en el año  $i$  .

$e_i$  = Error de estimación de litros de anti-incrustantes para el año  $i$

Con base en lo anterior y contando con el 100% de la información solicitada mediante las encuestas, tanto a los Talleres de Redes como a los proveedores de anti-incrustantes, se pudo verificar los siguientes resultados:

Año 1999	$Q_{k1999} = 987.181 \neq 1.760.000$	Diferencia = 772.819
Año 2000	$Q_{1999} = 1.310.601 \neq 3.174.000$	Diferencia = 1.863.399
Año 2001	$Q_{2001} = 2.390.477 \neq 3.044.000$	Diferencia = 653.523
Año 2002	$Q_{2002} = 2.778.615 \neq 3.126.727$	Diferencia = 348.112
Año 2003	$Q_{2003} = 4.096.610 \neq 4.672.886$	Diferencia = 576.276

### 2.3.b RESULTADOS

Las encuestas fueron enviadas con fecha 9 y 11 Febrero del 2004 a los 20 talleres de redes que ofrecen servicios de impregnación (Tabla N° 64), 14 de los cuales están asociadas a ATARED A.G., y a las 7 empresas distribuidoras de anti-incrustantes presentes en Chile (Tabla N° 62). El 100% de las entidades encuestadas respondió a las consultas realizadas mediante los cuestionarios, en un plazo de siete meses (Febrero - Agosto 2004). La única empresa que no fue incluida (Akva Chile) no

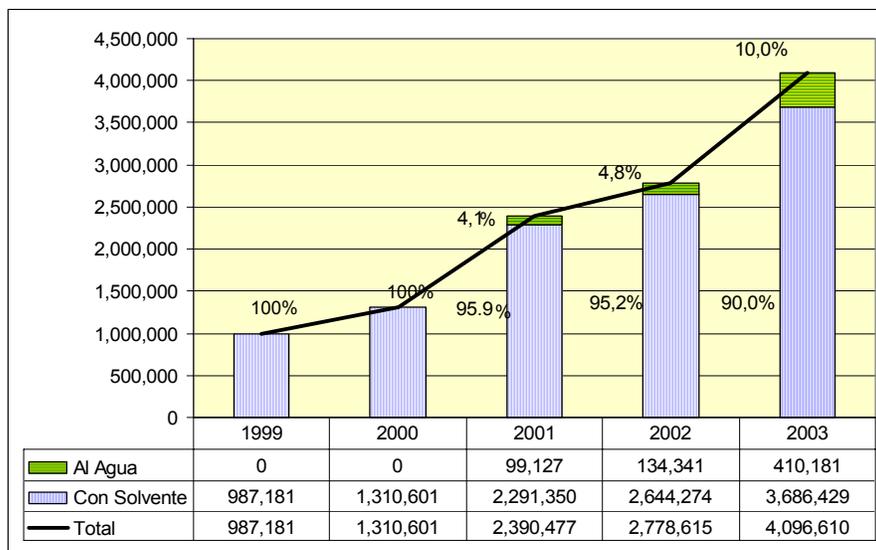
presenta volúmenes de venta para los años de estudio (1999-2003).

### Talleres de Redes

Con el 100% de las encuestas recibidas cuyos resultados se presentan en la Tabla N°65, se puede señalar que el incremento en el uso de anti-incrustantes en Chile ha sido del orden del 315% entre los años 1999 y 2003, pasando de un total de 987.181 litros a 4.096.610 litros. En la Tabla N°65 se aprecia que los anti-incrustantes base agua hacen su aparición en el año 2001, con una participación igual al 4,1% respecto del total de los anti-incrustantes usados por la industria para ese mismo año. De acuerdo a las cifras recibidas, este producto incrementó su participación en el mercado desde un 4,8% en el 2002 a un 10,0% en el 2003. Respecto de los anti-incrustantes base solvente, se puede señalar que su incremento para el año 2003 fue del 273,4% respecto al año 1999.

**Tabla N° 65.** Volúmenes de anti-incrustantes utilizados por los Talleres de Redes entre los años 1999-2003.

Año	Anti-incrustante Con Solvente (L)			Anti-incrustante Agua (L)			TOTAL (L)	
	Total	Incremento Anual (%)	% C/Solvente	Total	Incremento Anual (%)	% Agua	Total	Incremento Anual (%)
1999	987.181		100,0%	0	0	0,0%	987.181	0
2000	1.310.601	32,8%	100,0%	0	0,0%	0,0%	1.310.601	32,8%
2001	2.291.350	74,8%	95,9%	99.127	0,0%	4,1%	2.390.477	82,4%
2002	2.644.274	15,4%	95,2%	134.341	35,5%	4,8%	2.778.615	16,2%
2003	3.686.429	39,4%	90,0%	410.181	205,3%	10,0%	4.096.610	47,4%



**Figura N° 29:** Volúmenes de anti-incrustantes utilizados por los Talleres de redes durante 1999-2003.

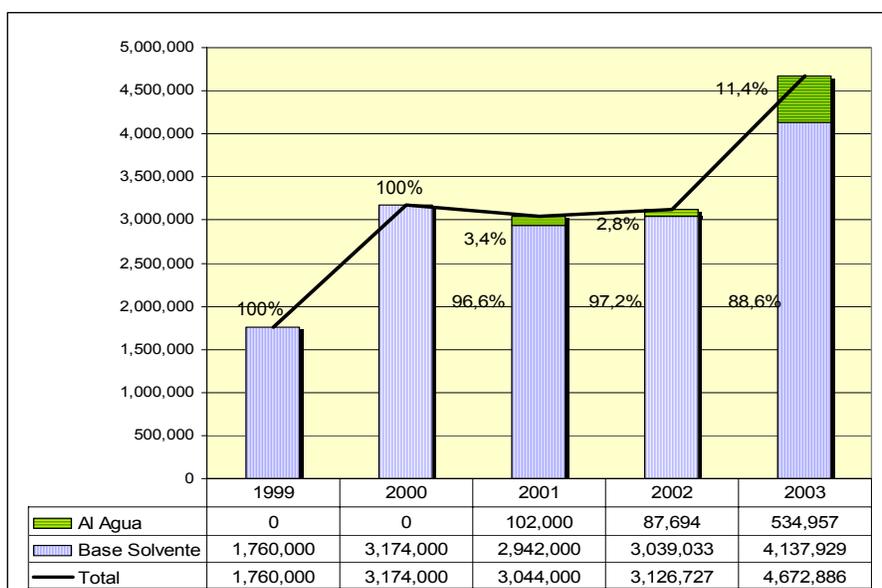
### Distribuidores de Anti-incrustantes

Con el 100% de las encuestas recibidas cuyos resultados se presentan en la Tabla N°66, se puede señalar que el incremento en la comercialización de anti-incrustantes en Chile entre los años 1999 y 2003 ha sido del orden del 165,5%, pasando de un total de 1.760.000 litros a 4.672.886 litros. Si se analizan las cifras globales, se puede decir que entre los años 2000 y 2002 la comercialización del anti-incrustante se mantuvo constante y solo se produjo un alza entre el año 2002 y 2003.

En la Tabla N°66 se aprecia que al igual a lo observado para los talleres de redes, las pinturas anti-incrustantes al agua hacen su aparición en el año 2001, con una participación del 3,4% respecto del total del anti-incrustante comercializado por la industria para ese mismo año. De acuerdo a la Figura N°30, se puede decir que en general las cifras revelan un aumento lento pero sostenido del anti-incrustante al agua.

**Tabla N° 66.** Volúmenes de anti-incrustantes comercializados entre los años 1999-2003.

Año	Anti-incrustante Con Solvente (L)			Anti-incrustante Al agua (L)			T O T A L	
	Total	Incremento Anual (%)	% C/Solvente	Total	Incremento Anual (%)	% Agua	Total (L)	Incremento Anual (%)
1999	1.760.000		100,0%	0		0,0%	1.760.000	0
2000	3.174.000	80,3%	100,0%	0	0,0%	0,0%	3.174.000	80,3%
2001	2.942.000	-7,3%	96,6%	102.000	0,0%	3,4%	3.044.000	-4,1%
2002	3.039.033	3,3%	97,2%	87.694	-14,0%	2,8%	3.126.727	2,7%
2003	4.137.929	36,2%	88,6%	534.957	510,0%	11,4%	4.672.886	4,4%



**Figura N° 30:** Volúmenes de anti-incrustantes con solvente y al agua comercializados durante los años 1999 – 2003 (Inf. Distribuidores).

De la información extraída de la base de datos de Aduanas es importante hacer notar que no existe ni una glosa ni un nombre de producto único para la importación de pinturas anti-incrustantes, lo que dificulta la extracción de la información desde esta fuente (Tabla N°67).

**Tabla N°67:** Glosas y nombres de producto con que se importan anti-incrustantes.

<b>Producto</b>	<b>Glosa</b>
Pinturas Anti-incrustante	32091010
Pinturas anti-incrustante disuelta en medio acuoso	32091010
Pintura disuelta en medio no acuoso	32089010
Pinturas antiensuciamiento	32099010
Pintura marina (anti-incrustante)	32081010
Pintura.	32082010
Pintura marina	32089010
Pinturas para redes de jaulas de crianza de salmones	32082010
Pinturas para redes de jaulas de crianza de salmones	32089010
Preparación antifouling C/ ACC. Biocida para pintura marina	38089090

**Fuente:** Servicio Nacional de Aduanas.

Los volúmenes de anti-incrustantes importados, extraídos del Servicio Nacional de Aduanas son muy inferiores a los comercializados por los distribuidores nacionales (Tabla N° 68), por lo que no se realizaron análisis con las cifras extraídas desde este Servicio al no representar las cifras que realmente se comercializan en el país.

**Tabla N°68:** Volúmenes de anti-incrustantes importados por los distribuidores nacionales, durante los años 2001-2003.

<b>Año</b>	<b>Volumen Importado* (L)</b>	<b>Volumen comercializado</b>
2001	1.992.869	3.044.000
2002	456.547	3.126.727
2003	838.860	4.672.886

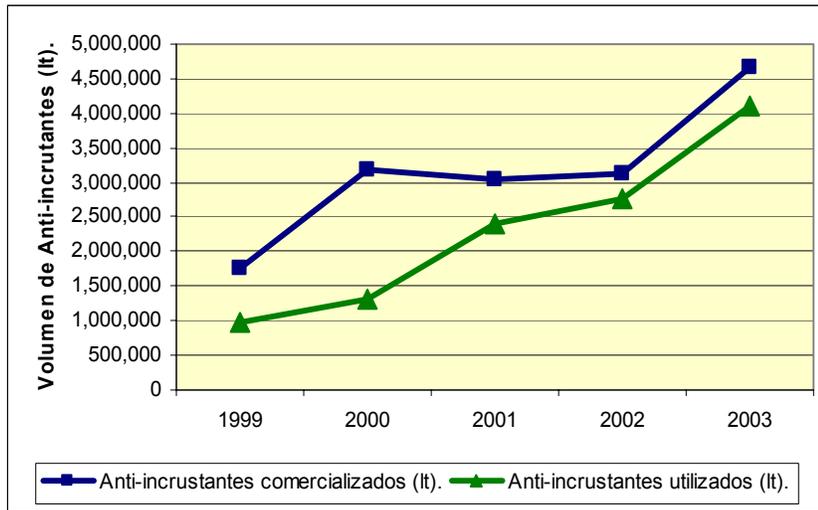
(\*) **Fuente:** Servicio Nacional de Aduanas.

Dentro del periodo en estudio se obtuvo cifras que reflejan que el volumen de anti-

incrustante comercializado es mayor que el volumen utilizado. Sin embargo, a lo largo del periodo las diferencias en los volúmenes disminuyen (Tabla N°69; Figura N°31), desde un 58,7% en el año 2000, a un 12,3% en el año 2003. Las diferencias registradas para los dos primeros años de estudio pueden obedecer a la desaparición de algunos talleres de redes que realizaban servicios de impregnación y a que algunas empresas salmoneras que contaban con sus propios talleres para realizar la impregnación de sus redes cesaron en su función, considerando que a partir del año 2001 los talleres de redes debieron contar con plantas de tratamiento para los residuos industriales líquidos generados (Decreto N°90). Las diferencias registradas para los tres últimos años pueden ser explicadas por productos en stock mantenidos por los talleres de redes.

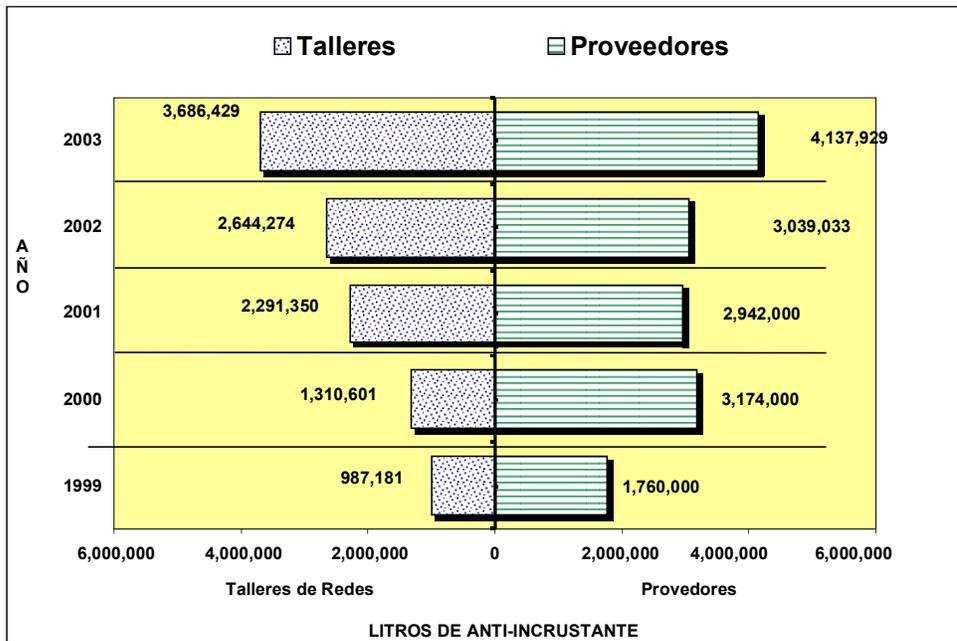
**Tabla N°69:** Volúmenes de anti-incrustantes comercializados y utilizados durante los años 1999-2003.

Año	Anti-incrustantes comercializados (L)	Anti-incrustantes utilizados (L)	Diferencia (%)
1999	1.760.000	987.181	43,9
2000	3.174.000	1.310.601	58,7
2001	3.044.000	2.390.477	21,5
2002	3.126.727	2.778.615	11,1
2003	4.672.886	4.096.610	12,3



**Figura N° 31:** Anti-incrustantes comercializados v/s anti-incrustantes utilizados.

Para evaluar las distribuciones de los volúmenes de anti-incrustante utilizados respecto los comercializados se confeccionó la Figura N°32. En ella se aprecia claramente la estabilización de la comercialización del anti-incrustante en las cifras proporcionadas por los proveedores para los años 2000 – 2002, respecto de las cifras entregadas por los talleres de redes, en las que se muestra un marcado crecimiento.



**Figura Nº 32:** Distribución de la población litros de anti-incrustantes comercializados respecto litros de anti-incrustantes utilizados 1999 – 2003.

## OBJETIVO N°3b

Establecer tendencias en el uso y relaciones en el tipo y cantidad de los productos utilizados por especie cultivada, localización, producción y otros indicadores productivos, evaluando su impacto desde una perspectiva económica, ambiental y sanitaria

### 3.1.b ANTECEDENTES

Hasta el año 2001 existían en la Región X 45 talleres de redes, los cuales se ubicaban principalmente en la ciudad de Puerto Montt y Chiloé Insular. Además, la mayor parte de los talleres estaban ubicados en zonas rurales (Tabla N°70). Dentro de las actividades que realizan estas empresas que operan en la industria del salmón, se incluye el retiro de redes desde los centros de cultivo, el transporte a los talleres de redes, almacenamiento, impregnación y transporte a los centros de cultivo, además de la construcción y reparación (Hinzpeter y col. 2001).

**Tabla N° 70:** Distribución geográfica de los talleres de redes en la Región X para el año 2001.

Ciudad	Residencial	Industrial	Rural	Total
Puerto Montt	5	5	7	17
Puerto Varas	1	0	1	2
Calbuco	1	0	1	2
Ancud	1	0	1	2
Curaco de Velez	2	0	2	4
Castro	1	2	5	8
Chonchi	0	0	7	7
Quellón	0	0	3	3

Fuente: Sercotec, 2001

De acuerdo a lo presentado por Hinzpeter y col. (2001), las principales diferencias en los talleres lavadores de redes radican en los tiempos de permanencia de las redes en las canchas de acopio, el orden en que se realizan los procesos de lavado y secado y el grado de infraestructura que poseen las diferentes empresas. Con relación a lo anterior, las características climáticas del lugar de emplazamiento e infraestructura del taller, determinaran el tipo de anti-incrustante utilizado (base solvente o base agua), dado que los tiempos de secado de la red aumentan bajo condiciones de humedad, si es que el taller de redes carece de un galpón de secado. Para el año 2001 solo 17 de los 45 talleres de redes, existentes hasta ese entonces, realizaban servicios de impregnación, los talleres restantes se dedicaban solo a faenas de construcción y reparación.

### **Efecto Ambiental de las pinturas antifouling sobre el ambiente marino**

Las pinturas antifouling a través de los años han incluido en sus componentes cobre metálico, estaño y plomo. El cobre es hasta ahora el único metal autorizado para ser usado en las pinturas antifouling destinadas a la impregnación de redes de peces.

### **Pinturas antifouling en base a estaño**

El tributilestaño (TBT) es un alguicida, funguicida, insecticida y acaricida con un amplio espectro de acción que comenzó a ser usado en las pinturas anti-incrustantes desde la década de los setenta en los cascos de las embarcaciones para impedir la fijación de fouling. El TBT es tóxico para los seres humanos, puede descomponerse en el agua por efecto de la luz (fotólisis) y por biodegradación, por la acción de microorganismos y convertirse en di- y monobutilestaño de menor toxicidad. Su vida media varía de unos cuantos días hasta varias semanas, aunque la descomposición es más lenta cuando el TBT se ha acumulado en los sedimentos. En ambientes anóxicos, la vida del tributilestaño puede alcanzar varios años, por lo que en bahías y estuarios existe el riesgo de que la contaminación por TBT dure varios años (OMI, 1999).

Las pinturas antifouling en base a estaño comenzaron a ser prohibidas a mediados de los años 1980's debido a su efecto en el medio ambiente. En 1987 ya se había discontinuado el uso de estaño en pinturas antifouling para uso en redes de peces, al ser el tributilestaño descrito como la sustancia más tóxica que haya sido introducido en forma deliberada al medio marino. Es considerado 1000 veces más tóxico que el cobre a las mismas concentraciones (Wallace, 1993).

Las primeras pruebas de contaminación por TBT fueron halladas en ostras, en la Bahía de Arcachon, en la costa oeste de Francia, la contaminación ocasionada por TBT fue asociada a mortalidad de las larvas y a problemas de deformaciones en las conchas de ejemplares adultos (OMI, 1999). El tributilestaño hace que aumente el grosor de las conchas de las ostras al producir trastornos en el metabolismo del calcio.

En Inglaterra se relacionó el uso de TBT con el declive de la población de caracol púrpura (*Nucella lapillos*) en la década de los 80's. Estudios realizados demostraron que las hembras de esta especie habían experimentado el fenómeno conocido como imposexo, tras el envenenamiento por TBT, esto significa que las hembras desarrollaron órganos sexuales masculinos. Una concentración de solo 2,4 nanogramos de TBT por litro es suficiente para provocar cambios sexuales en el caracol púrpura, lo que puede llegar a producir esterilidad. Este fenómeno fue también registrado en 72 especies marinas (OMI, 1999). Mientras que en Japón, a principios de los años 1980's fueron registradas deformidades en atún de aleta amarilla (yellowtail) mantenidos en redes tratadas con pinturas antifouling en base a estaño (Beveridge, 1991).

### **Pinturas antifouling en base a cobre**

El cobre es ampliamente usado en las pinturas antifouling por su efecto biocida para los organismos que componen el fouling y por su menor efecto ambiental comparado con el estaño. El óxido cuproso utilizado como ingrediente activo en las pinturas antifouling es insoluble en agua y no está biodisponible. Una vez que las pinturas anti-incrustantes han

perdido sus propiedades biocidas, las redes son inmediatamente invadidas por el fouling.

No existen evidencias de la presencia de elementos tóxicos que hayan sido registrados en mitílidos y/o salmones expuestos a estas sustancias biocidas en Chile ni en otros países. En experiencias realizadas en el Hemisferio Norte para determinar el efecto del cobre en salmones mantenidos en jaulas impregnadas con antifouling, no se han apreciado diferencias en el contenido de cobre en la carne de grupos controles con respecto a los peces expuestos al antifouling (Solver, 1994; Pazian, 2004), por lo que se plantea no debiera haber efecto sobre los peces circundantes a los sitios de cultivo (Carmichael, 1989; Pazian, 2004). Para el caso de los organismos bivalvos, estos presentan mecanismos de excreción que les permite eliminar el exceso de metales absorbidos a través de la producción de gránulos conteniendo una gran variedad de minerales trazas, además del cobre (Carmichael, 1989).

De acuerdo a un estudio realizado para determinar el efecto tóxico de los elevados niveles de cobre frecuentemente observados en el sedimento cercano a las balsas jaulas, comisionado por el Environment Canada, demostraron que no hubo una disminución en la sobrevivencia de anfípodos en una experiencia realizada por un período de 10 días, utilizando concentraciones 5 veces mayores al Nivel de Efecto Probable (PEL). Por lo tanto, los elevados niveles de cobre medidos en los sedimentos colectados cerca de los sitios de cultivo de salmones, parecen no tener un efecto letal sobre los anfípodos marinos (Pazian, 2004).

El cobre en ciertas concentraciones puede llegar a ser tóxico para ciertos organismos marinos mientras que en bajas concentraciones es esencial para la vida de estos mismos (Lovegrove, 1979). El cobre se encuentra naturalmente en el medioambiente, registrándose concentraciones entre 0,1 microgramo por litro para aguas oceánicas hasta 0,2 a 100 microgramos por litros en aguas estuarinas (Kennish, 1997). Es un nutriente esencial para la vida animal por lo que se recomienda su incorporación en la

dieta para peces en concentraciones del orden de los 12,5 miligramos por kilo de dieta (Post, 1983). Las dietas comerciales para salmones en Noruega son suplementadas con cobre en concentraciones que fluctúan entre los 3,3 a los 33 mg/ kg de alimento, mientras que para otros peces en Europa las concentraciones registradas fluctúan entre los 5 y 95 miligramos por kilo de alimento (Lorentzen et al., 1998). Actúa como cofactor en la tiroxinas y oxidasa del ácido ascórbico y además es un componente importante en la hemocianina de los cefalópodos y de muchos invertebrados (Reinitz, 1982).

En Noruega, el fouling adherido a las redes les cuesta a la industria aproximadamente NOK 100 millones por año, con el uso de 700.000 litros de pinturas antifouling. En 1995 se calculó que 156 toneladas de cobre fueron liberados en el medio ambiente, de los cuales más del 90% provenía de las redes impregnadas (Willoughby, 1999).

### **3.2.b DESARROLLO METODOLOGICO**

Para el cumplimiento del objetivo específico N°3, se realizó representación gráfica de los datos obtenidos mediante la aplicación de las encuestas tanto a los proveedores de anti-incrustante como a los talleres de redes. Las cifras de producción anual de salmones y truchas fueron recabadas del Servicio Nacional de Pesca.

### **3.3.b RESULTADOS**

#### **3.3.1 Talleres de Redes**

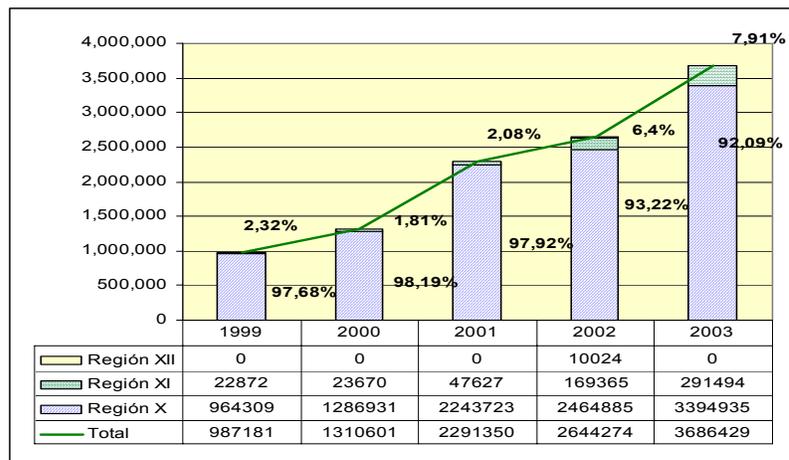
Al analizar el uso de anti-incrustantes base solvente por Región (Figura N° 33; Tabla N° 71), se puede observar que la X Región es la que presenta los mayores volúmenes de uso de anti-incrustante durante los años 1999 al 2003. En el año 1999, el 97.7% de los anti-incrustantes base solvente eran utilizados en la X Región, observándose a partir del año 2000 una disminución en el uso relativo de estos anti-incrustantes, con cifras para el año 2003 del orden del 92.1% con respecto al total. La Región XI por otro lado,

registra volúmenes de anti-incrustantes base solvente muy inferiores a los de la X Región, pero con incrementos anuales sostenidos durante el periodo de estudio.

**Tabla N°71.** Volúmenes de anti-incrustantes utilizados por los Talleres de Redes por Región entre los años 1999-2003.

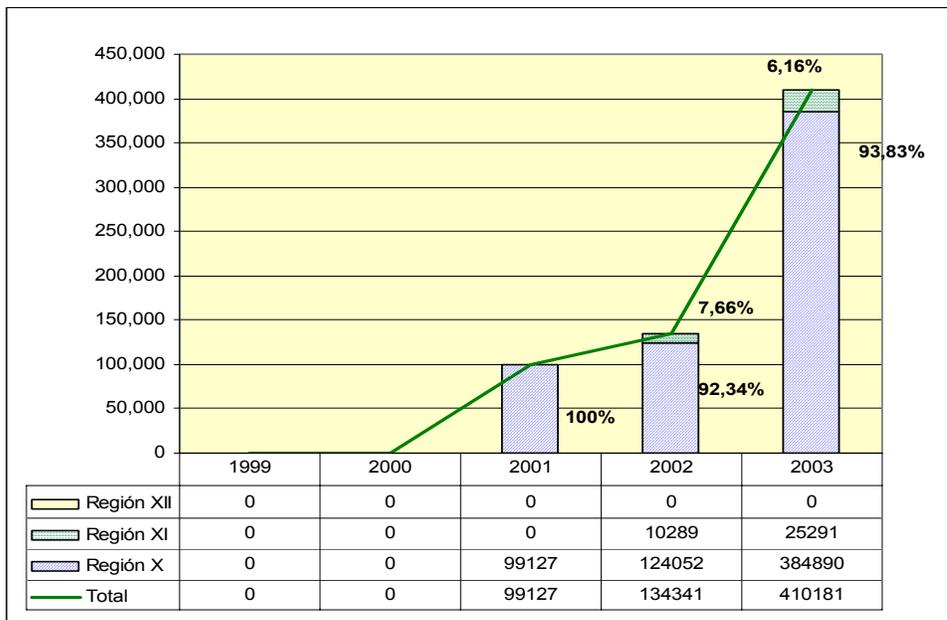
Año	C/Solvente (L)				Al agua (L)				Total General
	Regiones			Total	Regiones			Total	
	X	XI	XII		X	XI	XII		
1999	964.309 97,7%	22.872 2,3%	0 0,0%	987.181	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0	987.181
2000	1.286.931 98,2%	23.670 1,8%	0 0,0%	1.310.601	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0	1.310.601
2001	2.243.723 97,9%	47.627 2,1%	0 0,0%	2.291.350	99.127 100,0%	0 0,0%	0 0,0%	99.127	2.390.478
2002	2.464.885 93,2%	169.365 6,4%	10.024 0,4%	2.644.274	124.052 92,3%	10.289 7,7%	0 0,0%	134.341	2.778.615
2003	3.394.935 92,1%	291.494 7,9%	0 0,0%	3.686.429	384.890 93,8%	25.291 6,2%	0 0,0%	410.181	4.096.610

En la XI Región se utilizó para el año 1999 el 2,3 % de los anti-incrustantes base solvente, mientras que en el año 2003 la cifras se elevaron al 7,9%. Por otro lado la XII Región solo registra uso de anti-incrustante base solvente para el año 2002, lo que representa solo el 0,4% del total utilizado en el país. El que la X Región presente los mayores volúmenes de anti-incrustantes base solvente se explicaría por los mayores volúmenes de producción de la Región y porque además la mayoría de los talleres que prestan servicios de impregnación se encuentran localizados en la X Región.



**Figura N° 33:** Volúmenes de anti-incrustantes base solvente utilizados por Región (1999-2003).

El uso de anti-incrustantes al agua se inicia a partir del año 2001 en la X Región, mientras que en la XI Región se comienzan a usar en el año 2002. Al igual que para los anti-incrustantes base solvente, la X Región presenta el mayor uso de anti-incrustante al agua durante el periodo en estudio y un leve aumento en la proporción del anti-incrustante al agua para el año 2002 (92,3%) respecto al año 2003 (93,8%). Por otro lado la XI Región muestra un comportamiento antagónico a la Región X, con una disminución en el uso relativo de anti-incrustante al agua, pasando de utilizar en el año 2002 un 7,7 % a solo un 6,2 % en el año 2003. La XII Región no registra uso de anti-incrustantes al agua durante el periodo de estudio, lo que puede estar asociado a los tiempos de secado que requiere este producto con respecto a los anti-incrustantes base solventes. (Figura N°34; Tabla N°69).



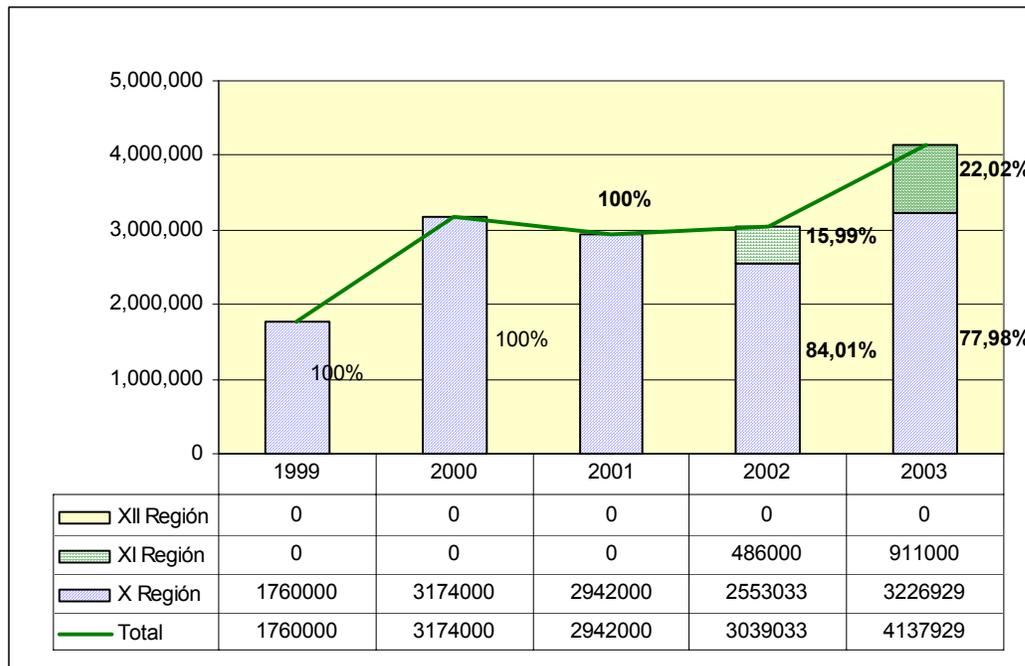
**Figura N° 34:** Volúmenes de anti-incrustantes al agua utilizados por Región (1999-2003).

### 3.3.2. Distribuidores de Anti-incrustantes

De la información obtenida desde las principales empresas distribuidoras de anti-incrustantes en el país (Tabla N°62), se puede observar que la Región X es la que presenta los mayores volúmenes de anti-incrustantes base solvente comercializados durante los años 1999 al 2003, además hasta el año 2001 es la única Región que registra volúmenes de venta. En el año 2003 se comercializó en la Región X el 77,9% de los anti-incrustantes base solvente vendidos en el país (3.226.929 litros). A partir del año 2002 se comienza a comercializar anti-incrustantes base solvente en la Región XI, registrándose volúmenes de venta del orden del 16% para ese año, incrementándose la participación regional en 22 % para el año 2003, (Figura N° 35; Tabla N°72). El que la Región X presente los mayores volúmenes de venta, puede explicarse por que la mayoría de los talleres que realizan el trabajo de impregnación están localizados en la Región X (85) y por que además sobre el 84% de la producción de salmones se realiza en la Región X (Salmón Chile, 2004).

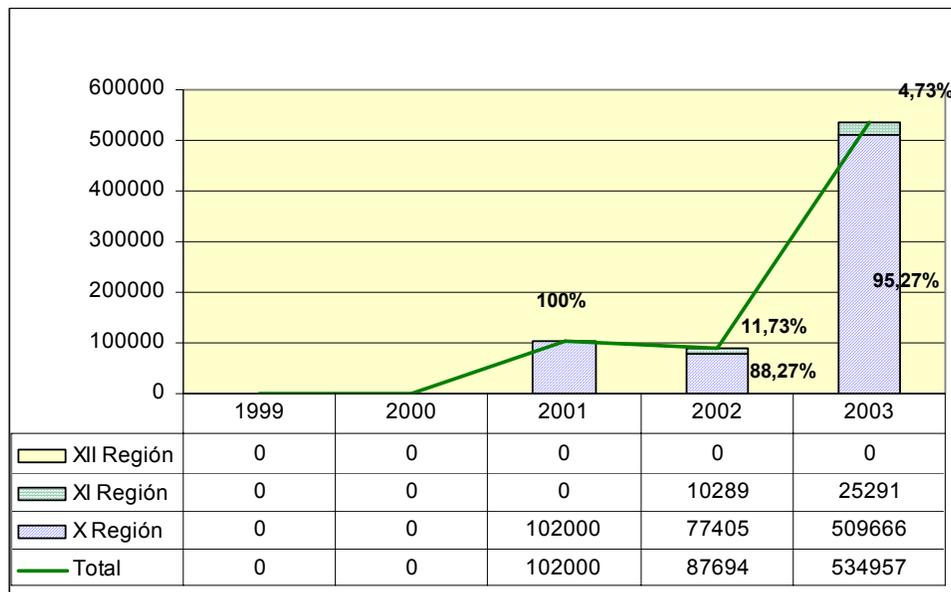
**Tabla N°72.** Volúmenes de anti-incrustantes comercializados por Región entre los años 1999-2003.

Año	C/Solvente (L)				Al agua (L)				Total General
	Regiones			Total	Regiones			Total	
	X	XI	XII		X	XI	XII		
1999	1.760.000	0	0	1.760.000	0	0	0	0	1.760.000
% / Región	100,0%	0,0%	0,0%		0,0%	0,0%	0,0%		
2000	3.174.000	0	0	3.174.000	0	0	0	0	3.174.000
% / Región	100,0%	0,0%	0,0%		0,0%	0,0%	0,0%		
2001	2.942.000	0	0	2.942.000	102.000	0	0	102.000	3.044.000
% / Región	100,0%	0,0%	0,0%		100,0%	0,0%	0,0%		
2002	2.553.033	486.000	0	3.039.033	77.405	10.289	0	87.694	3.126.727
% / Región	84,0%	16,0%	0,0%		88,3%	11,7%	0,0%		
2003	3.226.929	911.000	0	4.137.929	509.666	25.291	0	534.957	4.672.886
% / Región	78,0%	22,0%	0,0%		95,3%	4,7%	0,0%		



**Figura N° 35:** Volúmenes de anti-incrustantes base solvente comercializados. (1999-2003).

Los primeros volúmenes de anti-incrustantes comercializados al agua se registran a partir del año 2001 en la Región X y para la Región XI a partir del año 2002. La Región X presenta los mayores volúmenes de anti-incrustante al agua comercializados durante el periodo de estudio, mostrando además un aumento porcentual del orden del 88,3% para el año 2002 y del 95,3% para el año 2003. Algo contrario sucede en la Región XI, donde para el año 2002 se comercializó el 11,7% de los anti-incrustantes al agua, mientras que para el año 2003 disminuyó al 4,7%. La Región XII no registra volúmenes comercializados durante el periodo de estudio. (Figura N° 36; Tabla N°71).



**Figura N° 36:** Volúmenes de anti-incrustantes al agua comercializados (1999-2003).

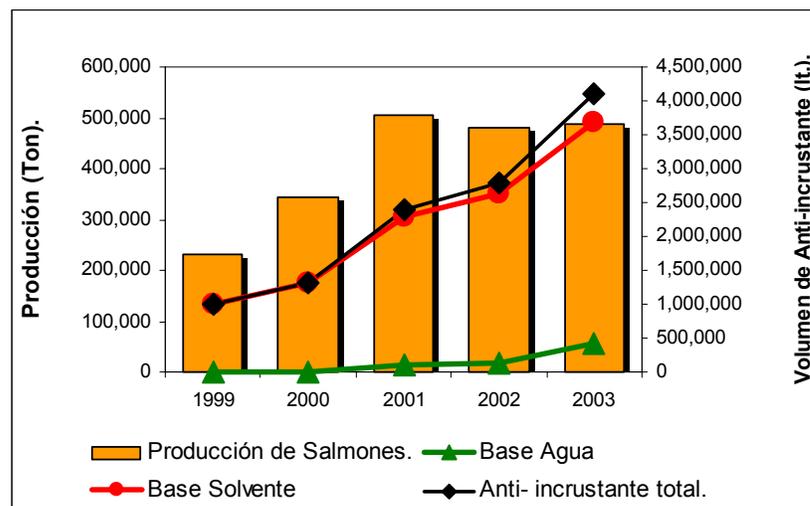
### 3.3.3. Anti-incrustantes v/s producción de Salmones.

Para visualizar de mejor forma la relación entre el uso de anti-incrustantes y la producción nacional de salmones se calculó la razón entre el volumen de anti-incrustantes (litros) utilizados por la industria y la producción de salmones (toneladas) para los años de estudio, evidenciándose un incremento año a año en los volúmenes de anti-incrustante utilizados por tonelada de salmón producido, es así que como para el año 1999 se utilizaron 4,29 litros de anti-incrustante por tonelada de salmón producida,

mientras que para el año 2003 se utilizaron 8,41 litros de anti- incrustante para producir una tonelada de salmón (Tabla N°73). Sin embargo, al analizar la Tabla N°74 (Figura N°38) se observa una baja en la relación anti-incrustantes comercializados v/s producción de salmónes entre los años 2000 – 2001 (9,27 a 6,03 L/ton. de salmón), registrándose posteriormente un ascenso sostenido al año 2003 (9,6 L/ton. de salmón). La razón del incremento en el volumen de pinturas antifouling utilizados por la industria del salmón a partir del año 2001 está relacionada con el incremento en la producción de salmón a partir de ese año, lo que ha llevado a utilizar jaulas más grandes y a la ubicación de éstas en sitios más expuestos lo que ha obligado a disminuir la frecuencia de los cambios de mallas por la dificultad de la operación.

**Tabla N° 73:** Relación volumen de anti-incrustante utilizados por la industria v/s la producción de salmónes, entre los años 1999-2003.

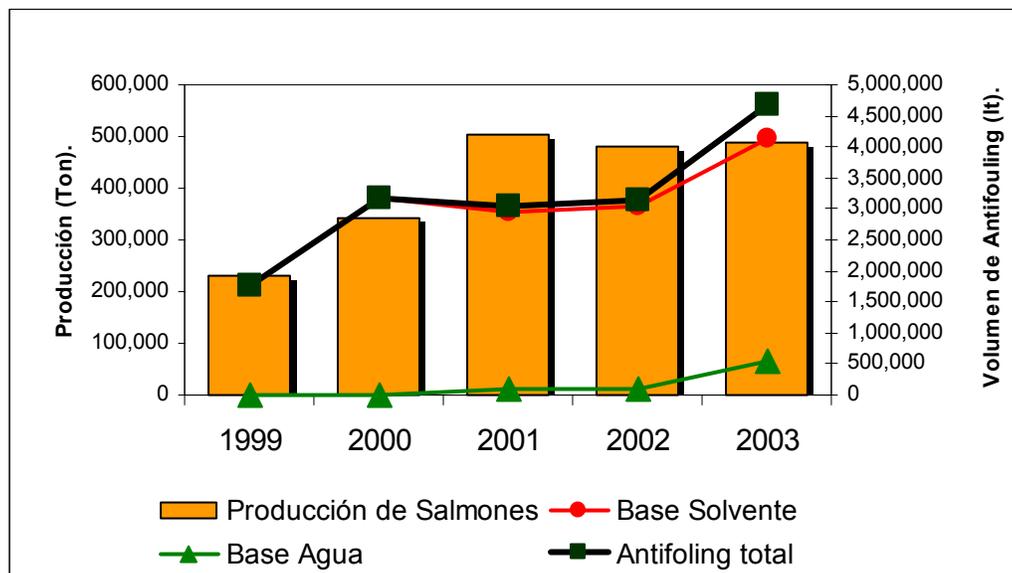
Año	Anti-incrustante (L)		Anti-incrustante Total	Producción Salmones (Ton)	Relación L/Ton.
	Base Solvente	Base Agua			
1999	987.181	0	987.181	230.159	4,29
2000	1.310.601	0	1.310.601	342.406	3,83
2001	2.291.350	99.127	2.390.477	504.422	4,74
2002	2.644.274	134.341	2.778.615	482.392	5,76
2003	3.686.429	410.181	4.096.610	486.837	8,41



**Figura N° 37:** Producción de salmón v/s anti-incrustantes utilizados por la industria.

**Tabla N°74:** Relación volumen de anti-incrustante comercializados v/s la producción de salmones, entre los años 1999-2003.

Año	Antifouling (L)		Antifouling Total	Producción Salmones	Relación L/Ton.
	Base Solvente	Base Agua			
1999	1.760.000	0	1.760.000	230.159	7,65
2000	3.174.000	0	3.174.000	342.406	9,27
2001	2.942.000	10.000	3.044.000	504.422	6,03
2002	3.039.033	87.694	3.126.727	482.392	6,48
2003	4.137.929	534.957	4.672.886	486.837	9,60



**Figura N°38:** Producción de Salmón vs Antifouling comercializados entre los años 1999 y 2003.

### 3.3.4. Perspectiva Económica

Los costos de producción de salmón y trucha puestos en el agua, antes de cosecha, alcanzan cifras que fluctúan entre los US\$ 1,5 y US\$ 1,7 por kilo de pez, dependiendo de la especie (Aquachile, 2004). El 60 % de estos costos corresponden al alimento y el 40 % restante a costos de operación, dentro de los cuales se incluye el item mantención de redes, lo que involucra el retiro de las redes, lavado, secado, reparación, impregnación y transporte, además de considerar las horas hombre requeridas para

realizar las actividades descritas anteriormente. De acuerdo a consultas realizadas con empresas productoras, al ítem mantenimiento de redes se le asigna entre el 8% y 8,5 % de los costos de producción (Fiordo blanco; Aquachile, 2004).

El uso o no uso de anti-incrustantes trae implicancias económicas para la industria del salmón, por lo que se deben considerar los siguientes aspectos.

- Frecuencia de cambios de redes
- Vida útil de las redes
- Costo de la pintura anti-incrustante
- Tasa de crecimiento de los peces
- Susceptibilidad a enfermedades
- Costo de producción

**Frecuencia de cambios de redes:** De acuerdo a la información entregada por profesionales consultados, los cambios de redes impregnadas con anti-incrustante se realizan con una frecuencia de 4 meses en verano y 6 meses en invierno, haciéndolas coincidir con el cambio en el tamaño de malla de la red; mientras que las redes loberas se cambian cada seis meses, sin importar la temporada del año (Aquanoticias, 2003). El no uso de anti-incrustantes disminuye los tiempos de permanencia de la red en el agua, lo que implica incrementar la frecuencia en los cambios de redes, lo que dependiendo de las características del sitio de cultivo y época del año, va desde cambios trimestrales en invierno a cambios quincenales en verano.

**Vida útil de las redes:** El no uso de anti-incrustantes en el sistema productivo, determina una mayor frecuencia de cambios de redes, lo que implica un mayor manejo. La mayor frecuencia en el cambio de redes hace necesario contar con un mayor stock de redes en bodega, lo que implica una mayor inversión y una mayor depreciación de los activos (redes). Por otro lado, en las maniobras de retiro de las redes es muy común que éstas se rocen con las incrustaciones pegadas a las jaulas, desgastando las fibras y

aumentando el factor de riesgo de escape de los peces por fatiga de material (Milne, 1970).

**Costo del producto anti-incrustante:** En Chile se ofertan 10 productos distintos para la industria salmonera, sin embargo los precios no difieren significativamente entre marcas. La principal diferencia en precio esta dada por el solvente que utilizan, es así que el precio de los productos anti-incrustantes base agua oscila en los US\$ 2,8 por litro, mientras que para los productos anti-incrustantes base solvente oscila en los US\$ 2,06 por litro de producto. Los costos en que incurre la industria salmonera nacional, por concepto de uso de pinturas anti-incrustantes se muestran en la Tabla N°75.

**Tabla N°75:** Costos asociados al uso de anti-incrustantes.

Año	Base Solvente (L)	Costo (US\$) (US\$2,06/L)	Base Agua (L)	Costo(US\$) (US\$2,8/L)	Costo Total (US\$)
1999	987.181	2.033.593	0	0	2.033.593
2000	1.310.601	2.699.838	0	0	2.699.838
2001	2.291.350	4.720.181	99.127	277.556	4.997.737
2002	2.644.274	5.447.204	134.341	376.155	5.823.359
2003	3.686.429	7.594.044	410.181	1.148.507	8.742.551

**Tasa de crecimiento y susceptibilidad a enfermedades:** Los peces, especialmente los salmónidos, son altamente susceptibles al estrés, por lo que cualquier incremento en el manejo de éstos se traduce por lo general en un incremento de la susceptibilidad a enfermedades, aumento de la mortalidad y disminución de la tasa de crecimiento, lo que implica que el periodo productivo se alargue y que se incrementen los costos de producción por efecto de las pérdidas por mortalidad y por el control de las enfermedades desencadenadas por este efecto.

**Costo de Producción:** De acuerdo a la información obtenida de las empresas productoras, el no uso de anti-incrustantes produce un aumento en los costos de producción del orden del 2,8% por kilo de salmón, lo que está principalmente asociado al

aumento en la frecuencia de recambio de redes, lo que implica un mayor desgaste de las mismas y un considerable aumento de la mano de obra (horas-hombre). De esta forma, los costos de operación asociado a las redes con uso de anti-incrustantes oscilan entre un 8 y un 8,5 % del costo total de producción, sin uso de anti-incrustantes ascienden entre un 10,8 y un 11,3 % aproximadamente (Fiordo Blanco, 2004). La cifra exacta en que aumentan los costos de producción varía dependiendo tanto de los volúmenes de producción como de aspectos operacionales (tamaños de redes, dimensión de las jaulas, densidades de cultivo, etc.).

### **3.3.5. Perspectiva Ambiental y Sanitaria**

No se encontró información técnica o científica que probará que las pinturas anti-incrustantes en base a cobre utilizadas en las redes jaulas, tengan un efecto negativo sobre el medio ambiente o sobre la fauna circundante a las jaulas. Los niveles de desprendimiento o lixiviación del óxido cuproso son del orden del 10 a 20 microgramos por centímetro cuadrado por día (Lovegrove, 1979) y no se ha demostrado que tengan efecto adverso sobre los organismos marinos (Pazian, 2004). De hecho, una vez que las pinturas anti-incrustantes han perdido sus propiedades biocidas, inmediatamente las redes son invadidas por fouling y por mitílidos (choritos), con efectos adversos para los peces sometidos a cultivo.

A diferencia de lo ocurrido con las pinturas anti-incrustantes con compuestos de estaño, para las cuales se demostró que si tienen un efecto nocivo sobre las larvas de organismos marinos y organismos con concha, registrándose alteraciones de la concha (adelgazamiento y deformidad), lo que motivó su prohibición a partir de 1987, no se han registrado efectos nocivos provocados por las pintura que contienen óxido cuproso que pudieran provocar la restricción o prohibición de uso en las redes para cultivo de peces. El cobre liberado por las redes tratadas con pinturas antifouling está principalmente asociado con el sedimento más que en dilución en la columna de agua, por lo que no tendría efecto sobre las larvas de organismos que componen el plancton, al no estar

expuestos a las concentraciones asociadas al sedimento (Carmichael, 1989). Los organismos bentónicos pueden concentrar cobre obtenido por filtración de los sedimentos, pero por ser un elemento esencial bajo control homeostático en los organismos superiores y que puede ser bien regulado por los organismos inferiores, no debiera esperarse bioacumulación en estos y tampoco biomagnificación en la cadena trófica (Carmichael, 1989). Las partículas sedimentadas que contienen altas concentraciones de cobre al parecer serían solo de relevancia para organismos excavadores y que se alimentan de detritus (Carmichael, 1989).

No existen evidencias de la presencia de elementos tóxicos que hayan sido registrados en mitílidos y/o salmones expuestos a estas sustancias biocidas en Chile ni en otros países. Por el contrario, se encontraron antecedentes en los cuales pinturas antifouling en base a cobre han sido utilizadas con éxito para prevenir la adherencia de fouling en el cultivo de ostras en Korea (Lee, 1992) y también en las redes usadas en las linternas para el cultivo de ostiones en China (Hao et al., 1990). Por otro lado, se reconocen dos fuentes de cobre en el sedimento bajo las jaulas de los peces, por un lado el cobre liberado por las pinturas antifouling y por otro, los compuestos de cobre liberados por las fecas y alimento no consumido por los peces ( Solver, 1994).

## **OBJETIVO N°4b**

Proponer medidas para reglamentar el uso de estos productos en la industria acuicultora nacional, formulando procedimientos que permitan tener un registro actualizado de su uso.

### **4.1.b ANTECEDENTES**

#### **4.1. 1. Normativa ambiental para los talleres de redes en Chile**

La práctica de la impregnación de redes se inició en Chile casi en forma paralela con los inicios de la industria, como una forma de mantener las redes libres del fouling. Esta operación, realizada inicialmente al interior de las propias empresas salmoneras, permitió mantener las redes por más tiempo en el agua y mantener un ambiente adecuado para el bienestar de los peces. A partir de 1986, se establecen los primeros talleres de redes cuyo objetivo fue dar servicios de construcción, reparación e impregnación con pinturas antifouling.

En 1997 se implementa un programa de fiscalización a los talleres de redes por parte de los organismos reguladores estatales: Servicio Nacional de Salud; Directemar (Dirección del Territorio Marítimo) y CONAMA (Corporación Nacional del Medio ambiente) y a partir de ese año entra en vigencia el D.S. N°90, dándose inicio a la obligatoriedad de realizar declaraciones de Impacto ambiental (SEIA) para los nuevos proyectos de instalaciones de talleres de redes.

En el año 2000 se da inicio al programa de fiscalización a los talleres de redes por parte del Servicio Nacional de Salud regional a través del Reglamento Sanitario y Ambiental en lugares de trabajo (DS 745) y en el año 2001 se constituye la Asociación de Talleres de Redes (Atared A.G.) cuya principal misión fue estandarizar criterios y enfrentar en forma colectiva los problemas medioambientales generados por esta actividad.

En Septiembre del año 2001 se implementa el Reglamento Ambiental para la Acuicultura (RAMA) el cual señala:

- Artículo 9: “Solo se podrá realizar la limpieza de los artes de cultivo (linternas, cuelgas, flotadores, etc.) y los lavados de redes con o sin anti- incrustantes en instalaciones que permitan el tratamiento de sus efluentes, los cuales deben cumplir con las normas de emisión fijadas de acuerdo al Artículo 40 de la Ley 19.300. Los residuos sólidos en ellas generados deben ser dispuestos de acuerdo a lo que estipule la normativa pertinente.” Para realizar la limpieza antes indicada en áreas sometidas a la competencia de la actividad marítima se requerirá la autorización expresa de ésta.
- Artículo 14 b: En los centros ubicados en porciones de agua y fondo de cuerpos de aguas terrestres deberán dar cumplimiento a las siguientes obligaciones: Se prohíbe el uso de anti-incrustantes, que contengan como productos activos elementos tóxicos no degradables o bioacumulables, en redes u otro artefactos empleados en la actividad.

### **Normas Chilenas para los Riles**

La Ley General de Pesca y Acuicultura establece en su artículo 74° inciso 3° que la mantención de la limpieza y del equilibrio ecológico de la zona concedida, cuya alteración tenga como causa la actividad acuícola, será de responsabilidad del concesionario, de conformidad con los reglamentos que se establezcan. El Reglamento Ambiental para la Acuicultura, Decreto Supremo N° 320 del Ministerio de Economía, Fomento y Reconstrucción, establece en su artículo 9°, que las actividades de limpieza de redes deben realizarse en instalaciones que permitan el tratamiento de sus efluentes, cumpliendo con las normas fijadas según la Ley de Bases del Medio Ambiente N° 19.300, la cual indica que estas instalaciones deben cumplir con la normativa vigente, según el tipo de medio receptor donde son vertidos sus efluentes líquidos y, a la vez, disponer de los residuos industriales sólidos, según su peligrosidad.

Según lo expuesto, las instalaciones que se dedican al lavado de redes deben regirse por la normativa específica al tipo de medio donde vierten sus residuos industriales líquidos. Las normas vigentes, ya sean decretos de ley, normas provisorias o en trámite de aprobación por la Contraloría General de la República, establecen límites de concentración para la conservación de la calidad de los recursos hídricos y los niveles máximos permitidos para las instituciones clasificadas como fuente emisora. Basándose en esto, las regulaciones se clasifican en normas de calidad de agua y en normas de emisión.

En el Decreto N°90 del año 2001 se establece la Norma de emisión para la regulación de contaminantes asociados a las descargas de residuos líquidos a aguas marinas y continentales superficiales, cuyo objetivo es la protección ambiental. En este decreto se señala que el límite máximo permitido para la descarga de cobre total en residuos líquidos a cuerpos fluviales es de 1mg/L.

Además de la regulación para los riles generados por el lavado de las redes, también se regulan los Rises (lodos). El porcentaje de humedad de los lodos varía entre un 50 a un 90%, dependiendo tanto del tipo de lodo como del método de extracción. La normativa vigente exige que los lodos sean tratados de tal forma que presenten como mínimo, un 30 % de sólidos y de esta forma puedan ser dispuestos en vertederos industriales. El porcentaje de cobre de los lodos varía entre un 1% y un 10%, peso seco (FDI01CR3PT-04).

#### **4.1.2. Regulaciones Internacionales**

##### **Legislación Europea**

La Directiva de Sustancias Dañinas (76/464/EEC) define las bases para el control de la lista de sustancias que son tóxicas, persistentes y que se bioacumulan (Lista I), y para

las cuales existe un efecto deletéreo sobre el medio ambiente acuático (Lista II). El cobre se encuentra en la Lista II.

## Noruega.

El uso de anti-incrustantes en Noruega (Tabla N°76) está normado por “The Norwegian Pollution Control Authority” (SFT), el cual aborda el problema mediante varios programas de acción, algunos de los cuales se realizan en conjunto con la Comunidad Europea.

**Tabla N° 76:** Sustancias activas presentes en los productos anti-incrustantes existentes en el mercado Noruega (SFT, 2004b).

Sustancia Activa Productos Antifouling			Rapporteur
Nombre (EINECS y/o otros)	Número EC	Número CAS	Member State
Copper, bis[1-cyclohexyl-1,2-di(hydroxy-kO)diazeniumato(2-)]	---	312600-89-8	A
Ziram	205-288-3	137-30-4	B
3-(4-isopropylphenyl)-1,1-dimethylurea/Isoproturon	251-835-4	34123-59-6	D
Formaldehyde	200-001-8	50-00-0	D
Sodium hydrogensulphite	231-548-0	7631-90-5	D
Disodium disulphite	231-673-0	7681-57-4	D
Sodium sulphite	231-821-4	7757-83-7	D
Diuron	206-354-4	330-54-1	DK
Dodecylguanidine monohydrochloride	237-030-0	13590-97-1	E
Thiabendazole	205-725-8	148-79-8	E
Chlorotoluron	239-592-2	15545-48-9	E
Dimethyloctadecyl [3-( trimetoxysilyl) propyl] ammonium chloride	248-595-8	27668-52-6	E
Cis-4-[3-(p-tert-butylphenyl)-2-methylpropyl]-2,6-dimethylmorpholine	266-719-9	67564-91-4	E
Fluometuron	218-500-4	2164-17-2	EL
Lignin	232-682-2	9005-53-2	EL
Copper thiocyanate	241- 183- 1	1111-67-7	F
Dicopper oxide	215-270-7	1317-39-1	F
Chloromethyl n-octyl disulfide	432-680-3	180128-56-7	F
Copper	231-159-6	7440-50-8	F
Dichloro-N-[(dimethylamino)sulphonyl]fluoro-N-(p-tolyl)methanesulphenamide]	211-986-9	731-27-1	FIN
Captan	205-087-0	133-07-3	I
N-(trichloromethylthio)phthalimide / Folpet	205-088-6	133-07-3	I
Quaternary ammonium compounds, benzyl-C12-18-alkyldimethyl, chlorides	269-919-4	68391-01-5	I
Quaternary ammonium compounds, benzyl-C12-16-alkyldimethyl, chlorides	270-325-2	68424-85-1	I

Quaternary ammonium compounds, benzyl-C12-14-alkyldimethyl, chlorides	287-089-1	85409-22-9	I
Quaternary ammonium compounds, C12-14-alkyldimethyl[(ethylphenyl)methyl]dimethyl, chlorides	287-090-7	85409-23-0	I
Zineb	235-180-1	12122-67-7	IRL
Sulphur dioxide	231-195-2	07446-09-5	L
Potassium sulphite	233-321-1	10117-38-1	L
Dipotassium disulphite	240-795-3	16731-55-8	L
(benzothiazol-2-ylthio)methyl thiocyanate	244-445-0	215-64-17-0	N
Oligo-(2-(2-ethoxy)ethoxyethyl guanidinium chloride)	-	374572-91-5	N
4,5-dichloro-2-octyl-2H-isothiazol-3-one	264-843-8	64359-81-5	N
Pyrithione zinc	236-671-3	13463-41-7	NL
Chlorothalonil	217-588-1	1897-45-6	NL
Chlorfenapyr	-	122453-73-0	P
3-benzo(b)thien-2-yl-5,6-dihydro-1,4,2-oxathiazine,4-oxide	431-030-6	163269-30-5	P
Prometryn	230-711-3	7287-19-6	P
Bis(1-hydroxy-1H-pyridine-2-thionato-O,S)copper	238-984-0	14915-37-8	S
N-tert-butyl-N-cyclopropyl-6-(methylthio)-1,3,5-triazine- 2,4- diamina	248-872-3	28159-98-0	S
Idionine	231-442-4	7553-56-2	S
Dichlofluanid	214-118-7	1085-98-9	UK
Cetylpyridinium chloride	204-593-9	123-03-5	UK
Zinc sulphide	215-251-3	1314-98-3	UK
2- Propenoic acid, 2- methyl 1,2- [(1,1-dimethylethyl) amino] ethyl ester, homopolymer	-	26716- 20- 1	UK
Bis ( tributiltin) oxide	200- 268- 0	56-35-9	UK
Poly- (hexamethylendiamine guanidinium chloride)	-	57028- 96- 3	UK

En la Regulación N° 1216, aprobada el 21 de diciembre de 1993 (Prohibición para la producción, importación, exportación, venta y uso de anti-incrustantes que contengan compuestos organostánicos), se detallan los programas y acciones que regulan el uso de pinturas antifouling, y su forma de acción. Este reglamento en su Título 2 señala:

1.- Esta prohibido manufacturar, importar, exportar, ingresar al mercado y usar sustancias y preparaciones que contengan mercurio, compuestos de mercurio, arsénico y compuestos de arsénico para prevenir el fouling (micro-organismos, plantas y animales) de cascos de barcos y de cualquier equipo o estructura total o parcialmente sumergida.

2.- Esta prohibido manufacturar, importar, exportar, ingresar al mercado y usar sustancias y preparaciones que contengan compuestos de tributil y trifenil para prevenir el fouling (micro-organismos, plantas y animales) de cascos de barcos y de cualquier equipo o estructura total o parcialmente sumergida.

La prohibición del primer y segundo punto no se aplicará en los siguientes casos:

a) La presencia de compuestos organostánicos para prevenir el fouling en buques cuyo largo total sea igual o mayor a 25 metros, si es que la cubierta hubiera sido aplicada antes del 1º de enero del año 2003. Esta excepción se aplica hasta el 1º de enero del 2008.

b) La presencia de compuestos organostánicos para prevenir el fouling en buques cuyo largo total sea igual o mayor a 25 metros, si es que la cubierta hubiera sido aplicada antes del 1º de enero del año 2003 y haya ido pintado sobre otra pintura anti-incrustantes que si los contenga.

c) La presencia de compuestos organostánicos para prevenir el fouling en cualquier instalación flotante o fija en la costa Noruega, si es que su cubierta ha sido aplicada antes del 1º de enero del año 2003 y no ha sido sacada a secado en puerto desde el 1º de enero del año 2003.

## **Escocia**

Las regulaciones ambientales en Escocia están a cargo del Health and Safety Executive (HSE). Los antifouling de origen químico utilizados para el tratamiento de las redes de peces, son evaluados por el Pesticides Register, que es una rama de el HSE y que otorga los permisos para uso específico bajo el Control of Pesticides Regulations. En octubre de 1998 el HSE realizó un compendio de los anti-incrustantes en base a cobre,

del cual se desprendió una lista de 24 productos provisionalmente autorizados para su uso en la acuicultura (Tabla N°77).

**Tabla N°77:** Anti-incrustantes provisionalmente autorizados en Escocia, para su uso en la acuicultura (SEPA, 2004).

<b>Producto.</b>	<b>Compañía que lo comercializa</b>	<b>Ingrediente Activo.</b>
Net-Guard	Steen-Hansen Maling AS	Oxido de cobre y Dichlofluanid
Copper Net	Steen-Hansen Maling AS	Oxido de cobre y Dichlofluanid
Aqua-Net	Steen-Hansen Maling AS	Oxido de cobre y Dichlofluanid
Aquasafe W	GJOCO A/S	Oxido de cobre
Aquasafe	GJOCO A/S	Oxido de cobre
Hempel's Net Anti-incrustantes 715GB	Hempel Paints Ltd	Oxido de cobre
Hempel's Anti-incrustantes Rennot 7150	Hempel Paints Ltd	Oxido de cobre y Dichlofluanid
Hempel's Anti-incrustantes Rennot 7177	Hempel Paints Ltd	Oxido de cobre y Dichlofluanid
Norimp 2000 Black	Jotun-Henry Clark Ltd	Oxido de cobre
Netrex AF	Tulloch Enterprises	Oxido de cobre
Flexgard VI Waterbase Preservative	Flexabar Corporation	2,4,5,6-tetrachloro isophthalonitrile y sulfato de cobre
Flexgard VI	Flexabar Aquatech Co.	2,4,5,6-tetrachloro isophthalonitrile y Oxido de cobre
Interclene Premium BCA300 Series	International Paint Ltd	Oxido de cobre
Interclene AQ HZA700 Series (Base)	International Paint Ltd.	Ingred. activo no identificado
Intersleek FCS HKA580 Series (Base)	International Paint Ltd.	Ingred. activo no identificado
Intersleek FCS HKA560 Series (Base)	International Paint Ltd.	Ingred. activo no identificado
Intersleek BXA 560 Series (Base)	International Paint Ltd.	Ingred. activo no identificado
Intersleek BXA 810/820 (Base)	International Paint Ltd.	Ingred. activo no identificado
VC 17M	International Paint Ltd.	Cobre
VC 17M-EP	International Paint Ltd	Cobre
Boatguard	International Coatings Ltd.	Oxido de cobre
Bottomkote	International Coatings Ltd.	Oxido de cobre
Amercoat 70E	Ameron BV	Cobre
Amercoat 70ESP	Ameron BV	Cobre
Bioclean DX	Camrex Chugoku Ltd	Ingred. activo no identificado

Para determinar la calidad del sedimento bajo las jaulas, se ha establecido un criterio de calidad de los sedimentos para una serie de componentes definidos como tóxicos para el medio ambiente marino, con dos niveles de acción para la Zona Permisible de Efectos (dentro y fuera del nivel de acción). La Zona Permisible de Efectos (AZE) es definida como el área (o volumen) del lecho marino o cuerpo de agua receptor en el cual el SEPA permitirá algún exceso de un Environmental Quality Standar (EQS) o algún grado de daño ambiental. Para el caso del cobre, dentro del nivel de acción, los efectos probables permisibles son de 270 mg/kg de sedimento seco y los efectos posibles permisibles de 108 mg/kg de sedimento seco. Fuera del nivel de acción, los valores permisibles de cobre son de 34 mg/kg de sedimento seco.

La aplicación de el EQS para los agentes anti-incrustantes está aun bajo desarrollo por el SEPA, sin embargo, por estar el cobre en la Lista II de la Directiva de Sustancias Dañinas (76/464/EEC), se requiere de una autorización provisoria para estas pinturas bajo el Control de Regulaciones para Pesticidas (Anexo II).

## **Canadá**

Las regulaciones ambientales en Canadá están normadas por el Government of British Columbia quién está a cargo del monitoreo de los niveles de cobre liberados por las redes de peces impregnadas con pinturas antifouling. En términos de mitigación, las empresas salmoneras deben lavar sus redes en habilitaciones dispuestas en tierra, de tal forma evitar que el cobre liberado de las redes con pinturas antifouling sea depositado en el mar. A su vez, las empresas han incorporado dentro de sus programas planes de Buenas Prácticas de Manejo (MBP) definidas en el Aquaculture Waste Regulation, con la finalidad de minimizar el impacto provocado por la actividad de la acuicultura en el medioambiente marino.

#### **4.2.b DESARROLLO METODOLOGICO**

Para dar cumplimiento al objetivo específico N°4, se analizó la información científica y normativa nacional e internacional, asociada al registro, distribución y uso de anti-incrustantes utilizados en acuicultura.

##### **Normativa internacional.**

Se revisaron las regulaciones de la Unión Europea; Canadá, Reino Unido y Noruega, de tal forma analizar su aplicabilidad a la situación nacional. La búsqueda y recopilación de legislación internacional se efectuó exclusivamente por medio de buscadores especializados en Internet y visitas directas a sitios Web. Los organismos consultados vía Internet fueron los siguientes:

- The Norwegian Pollution Control, State of the Environment Norway
- Aquaculture Waste Regulation; Canadá.
- Health and Safety Executive (HSE); Escocia.

##### **Normativa Chilena**

La búsqueda y recopilación de información nacional se realizó por medio de visitas a los sitios Web de los organismos públicos que tienen relación directa con la normativa ambiental y sanitaria vigente en nuestro país y que rigen el uso de anti-incrustantes en Chile, además de antecedentes extraídos del Diario Oficial.

Las normas y reglamentos consultados fueron los siguientes:

- Reglamento Ambiental para la Acuicultura. Promulgado el 14 de Diciembre 2001.
- Norma de Emisión para la Regulación de Contaminantes Asociados a las Descargas de Residuos Líquidos a Aguas Marinas y Continentales Superficiales; D. S N°90 del 2000 (DO 07.03.2001).
- Norma de Emisión de Residuos Líquidos a Aguas Subterráneas. Promulgado el 8 de

Marzo del 2002.

- Reglamento para Realizar Actividades Pesqueras, Reglamenta actividades Pesqueras y Deroga Decretos Supremos que Indica. Promulgado el 24 de Marzo de 1980.

Recibida la información por parte de los Talleres de Redes y Proveedores de Anti-incrustantes se realizaron reuniones de trabajo con el equipo técnico y se convocó a un Seminario Taller, previa entrega del pre-informe final. El Seminario Taller se realizó el 18 de Agosto del año 2004, en el que participó el grupo ejecutor del proyecto FIP, la Asociación de Talleres de Redes ATARED y la Subsecretaría de Pesca a través de presentaciones relacionadas con el proyecto en cuestión. Además de representantes de las empresas a las que se le aplicó las encuestas, se les curso invitación a representantes del Intesal y de los organismos gubernamentales (Subpesca; Sernapesca, CONAMA, Fondo de Investigación Pesquera (FIP) y Directemar). Lo anterior a objeto de presentar los resultados, obtener opiniones técnicas y sugerencias destinadas a fortalecer y complementar el estudio.

#### **4.3.b RESULTADOS**

De acuerdo a las regulaciones internacionales consultadas, no existe prohibición del uso de pinturas anti-incrustantes en base a cobre. Solo existen regulaciones tendientes al manejo adecuado de los efluentes generados por el lavado de las redes.

En el Seminario taller se analizaron los resultados generados por la información obtenida de las encuestas y se discutió acerca de eventuales medidas regulatorias para el uso de las pinturas anti-incrustantes en la acuicultura. Considerando que no existen regulaciones que prohíban el uso de pinturas anti-incrustantes en base a cobre en otros países, se acordó proponer:

- Que las pinturas anti-incrustantes para uso en acuicultura porten un certificado de origen en que se especifiquen claramente los componentes de dicha pintura; la

tasa de desprendimiento de la sustancia activa y las recomendaciones de uso.

- Implementar protocolos de Buenas Prácticas de Manejo (BPM) en el uso y tratamiento de las pinturas anti-incrustantes de tal forma asegurar su inocuidad para el medio ambiente y para los operadores de las pinturas.

Adicionalmente a lo acordado en el seminario taller, es importante incentivar el uso de pinturas antifouling base agua, el cual constituye solo el 10% de las pinturas usadas y comercializadas para la industria del salmón en Chile. A diferencia de las pinturas base solventes, las pinturas base agua no representan riesgos para los operadores durante la impregnación ni durante su instalación en los centros de cultivos. Además, los solventes liberados por las pinturas base solventes tienen un efecto adverso sobre la atmósfera y el medio marino.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Aquanoticias. Julio 2003. Nº 79. Vol. 15.

Beveridge M.C. 1991. Cage Aquaculture. Fishing News Books. 351 pp.

Carmichael N.G. 1989. The toxicity, ecotoxicity and environmental impact of copper (Cuprous oxide) in antifouling paints. Inveresk Research Internacional. R103/C/02. Scotland. 41 pp

Conama. 2004. Norma de Emisión para la Regulación de Contaminantes Asociados a las Descargas de Residuos Líquidos a Aguas Marinas y Continentales Superficiales. En: <http://www.conama.cl/portal/1255/article-27153.html>

Conama. Ley General de Pesca y Acuicultura. 2002. [http://www.sernapesca.cl/paginas/regulacion\\_sectorial/listado2.php?c=001006001001](http://www.sernapesca.cl/paginas/regulacion_sectorial/listado2.php?c=001006001001)

Ficha técnica. Aquasafe. Base solvente. Gjoco.

Ficha técnica. Aquasafe W. Base agua. Gjoco.

Ficha técnica. 2004. Hempanet 7150 A. Base solvente. Hempel Chile Ltda.

Ficha técnica. 1995. Norimp 2000. Base solvente. Jotun-henrry clark Ltd.

Ficha técnica. 2002. Netwax NY3. Base agua. Netkem SA.

Hinzpeter I.; B.Quilodran; F.Rodriguez; L. Nuñez. 2001. Estudio de los servicios de apoyo a la industria Salmonera, con especial énfasis en los Talleres de Redes. Sercotec.

Hao Y.; B.Sun; Ch. Zhu. 1990. The characteristics and control of fouling organisms on the lantern nets for cultivating scallops (*Pecten maximus*) in Penglai and Changdao cultivating farms. J. Oceanaogr. Hunaghai Bohai Seas Huangbohai Haiyang. Vol. 8; Nº1: 57-62.

Kennish M. J. 1997. Heavy Metals, Chapter 6. In: Estuarine and marine Pollution. Institute of Marine and Coastal Sciences, Rutgers University, New Jersey. pp. 524.

Lee D.Y. 1992. The effect of antifouling paint against the fouling organisms in the pearl-oyster, *Pinctada fucata* farming. Bull. Natl. Fish. Res. Dev. Agency. Korea. Nº46:129-143.

Lorentzen M.; A.Maage; K.Julshamn. 1998. Suplementing copper to a fish meal based diet fed to Atlantic salmon parr affects liver copper and selenium concentrations. Aquaculture Nutrition. 4: 67-72.

Lovegrove T. 1979. Control of Fouling in Farm Cage. Fish Farming International. 33-37 pp.

Milne P.H. 1970. Fish Farming: a guide to the design and construction of net enclosures. Mar. Res., 1, 31 pp.

OMI (Organización Marítima Internacional). 1999. Sistemas anti-incrustantes: hacia una solución no tóxica. 32 pp.

Pazian B. 2004. Waterbase antifouling net treatments. Flexabar-Aquatech Corporation. En: El Periódico de Acuicultura. N°8; pag.20

Post G.W. 1983. Textbook of Fish Health. T.F.H. Publication. 256 pp.

Proyecto FDI 01CR3PT-04. CORFO. 2003. Tratamiento y Manejo de Residuos en Talleres de Lavado de Redes. 520 pp.

Reinitz, G.L. 1982. Fish Nutrition. Diet Testing Development Center. 104 pp.

SalmonChile. 2004. Exportaciones chilenas totales, Millones de Dólares FOB Chile. En: [http://www.salmonchile.cl/publico/images-shop/T5-us\\$%201992-2003%20aa.xls](http://www.salmonchile.cl/publico/images-shop/T5-us$%201992-2003%20aa.xls)

SEPA. 2004. Manual para el Cultivo de Peces Marinos. Anti-incrustantes provisionalmente autorizados en Escocia, para su uso en la acuicultura. En: <http://www.sepa.org.uk./guidance/fishfarmmanual/manual.asp>

Solver T. 1994. Environmental testing of fishnet antifoulants. Final Report. Terra Miljo Laboratorium S.A. 14 pp.

The Norwegian Pollution Control Authority (SFT)2004a. Regulations relating to restrictions on the use, etc. of certain dangerous chemicals. En: [http://www.sft.no/english/legislation/dangerous\\_chemicals\\_regulations.pdf](http://www.sft.no/english/legislation/dangerous_chemicals_regulations.pdf)

The Norwegian Pollution Control Authority (SFT)2004b. Sustancias activas presentes en los productos anti-incrustantes existentes en el mercado Europeo. En: [http://www.sft.no/nyheter/dokumenter/bicocidforskrift\\_vedlegg6\\_forslag.pdf](http://www.sft.no/nyheter/dokumenter/bicocidforskrift_vedlegg6_forslag.pdf)

Wallace J. 1993. Environmental considerations. In Salmon Aquaculture (Ed. By K. Heen, R.L. Monahan, F. Utter) pp. 126-142. Fishing News Books, Oxford.

Willoughby S.1999. Environment Requirements and Consequences of Fish Farming, in: Manual of Salmonid Farming. Fishing New Books. Great Britain. 61- 66 pp.