

Agentes antimicrobianos en acuicultura: impacto potencial en la salud pública

FREDERICK ANGULO*

Los agentes antimicrobianos se han usado ampliamente en la acuicultura para tratar infecciones debidas a una variedad de patógenos bacterianos de peces, incluyendo *Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas salmonicida*, *Edwardsiella tarda*, *Pasteurella piscicida*, *Vibrio anguillarum* y *Yersinia ruckeri*. A medida que esta industria se expande surgen preguntas en relación con las consecuencias de esta práctica. Debido a que estos fármacos se administran mezclándolos con el alimento que se dispersa en el agua, dosifican directamente el ambiente, lo que resulta en presiones selectivas en el ecosistema expuesto.¹ El surgimiento de resistencia antimicrobiana después del uso de agentes antimicrobianos en acuicultura se ha identificado en bacterias que son patógenos de peces y en las que no lo son.¹

A. salmonicida es un ejemplo de un patógeno de peces, el cual, en muchos países, con frecuencia es resistente a múltiples fármacos comúnmente usados en acuicultura. Éstos incluyen sulfonamidas, tetraciclina, amoxicifina, trimetoprim-sulfadimetoxina y quinolonas.^{2,3} Con frecuencia el primer aislamiento de *A. salmonicida* resistente a un agente antimicrobiano específico se reporta poco después de la introducción del agente en acuicultura.² Se han observado correlaciones similares con otros patógenos de peces.⁴

Varios estudios han valorado el impacto de agentes antimicrobianos usados en acuicultura en bacterias no patógenas encontradas en sedimentos y en instalaciones dedicadas a la acuicultura. En un estudio, se aislaron bacterias resistentes a agentes antimicro-

bianos usados en instalaciones específicas dedicadas a la acuicultura de sedimentos que estaban debajo de «netpens» de mariscos en esas instalaciones.⁵ En otro estudio, se aislaron bacterias resistentes de los contenidos intestinales de especies de peces naturales y comerciales capturados en instalaciones dedicadas a la acuicultura. Por el contrario, no se encontraron bacterias resistentes en los contenidos intestinales de peces de áreas no tratadas.⁶

TRANSFERENCIA DE RESISTENCIA

Las bacterias resistentes que surgen como resultado del uso antibiótico en acuicultura pueden transferir su resistencia a otras bacterias. Muchos determinantes de resistencia en patógenos de peces son portados en plásmidos R transferibles.^{7,8} La diseminación horizontal de plásmidos de patógenos de peces puede, por lo tanto, transferir genes de resistencia a otras bacterias, incluyendo las que son patógenas en humanos.⁸ Esto se ha demostrado en bacterias en el agua de lagunas de peces⁸ y en sedimentos marinos.⁹ Los plásmidos que portan determinantes de resistencia también se han transferido *in vitro* de patógenos de peces a patógenos de humanos, tales como *Vibrio cholerae*,¹⁰ y *V. parahaemolyticus*,¹¹ y a patógenos humanos potenciales, incluyendo *Escherichia coli*.¹² Además, los plásmidos que portan determinantes de resistencia antimicrobiana múltiple se han transferido en microambientes naturales simulados entre patógenos bacterianos de peces, humanos, y otros animales.¹³ La transferencia de resistencia a múltiples fármacos ocurrió en Ecuador durante la epidemia de cólera que inició en América Latina en 1991. Aunque la cepa epidémica original de *V. cholerae* 01 era susceptible a los 12 agentes antimicrobianos estudiados, en la costa de Ecuador se volvió resistente a múltiples fármacos.¹⁴ Esta epidemia inició entre per-

* Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, Sección de Enfermedades Transmitidas por los Alimentos y Diarreicas, Centro Nacional para Enfermedades Infecciosas, Atlanta, Georgia, Estados Unidos. Antimicrobial Agents in Aquaculture: Potential Impact on Public Health. Traducido de APUA Newsletter 2000; 18(1).

sonas que trabajaban en criaderos de camarones, donde la resistencia a múltiples fármacos estaba presente en vibrios no cólera que eran patógenos en los camarones. La resistencia pudo haberse transferido a *V. cholerae* 01 de otros vibrios y haber conferido una ventaja selectiva debido a la política local de quimioprofilaxis.¹⁴

Los humanos expuestos a los ambientes de la acuicultura pueden infectarse con bacterias de diferentes maneras. Por ejemplo, *Vibrio* spp, parte de la flora marina normal, puede causar infecciones en heridas en personas con cortadas abiertas o abrasiones expuestas a agua de mar o vida marina.¹⁵ Las bacterias del ecosistema de acuicultura también pueden transmitirse de manera directa a los humanos mediante la manipulación de los peces. Recientemente, el patógeno de peces *Streptococcus iniae* causó infecciones invasivas en personas que manipulaban tilapia acuícultivada. El organismo se aisló del ecosistema de acuicultura y en peces en almacenes de ultramarinos.¹⁶ De manera similar, un nuevo biotipo de *V. vulnificus* causó cientos de infecciones graves entre personas que manipulaban tilapias vivas producidas por acuicultura en Israel.¹⁷ Las bacterias en peces también pueden transmitirse a humanos cuando los peces acuícultivados, u otros alimentos que han sufrido contaminación cruzada, son ingeridos. *V. parahaemolyticus*, por ejemplo, es una enfermedad transportada en los alimentos común en Japón vinculada con el consumo de peces acuícultivados.¹⁸ Además, *Salmonella*, una causa típica de enfermedad transmitida por los alimentos, se ha aislado de peces acuícultivados y lagunas de camarones.¹⁹

S. TYPHIMURIUM DT104

Caracterizaciones moleculares recientemente disponibles de determinantes de resistencia antimicrobiana proporcionan mayor evidencia de la transmisión de resistencia entre ecosistemas de acuicultura y humanos. Algunos de los determinantes de resistencia antimicrobiana en *Salmonella* serotipo *typhimurium* tipo definitivo 104 (DT104), por ejemplo, pueden haberse originado en acuicultura. *S. typhimurium* DT104, el cual es típicamente resistente a la ampicilina, cloramfenicol, florofenicol, estreptomycin, sulfonamidas y tetraciclina, fue aislado por primera vez

de una persona enferma en 1985 y surgió durante la década de 1990 como una de las principales causas de infecciones humanas por *Salmonella*. La resistencia a la tetraciclina en *S. typhimurium* DT104 se debe a un gen de resistencia clase G.²⁰ El determinante de resistencia clase G es raro y no se había reportado previamente de aislamientos de *Salmonella*. Se identificó por primera vez en 1981 en aislamientos resistentes a la tetraciclina de *V. anguillarum*, un patógeno de peces.²¹ Además, el nuevo gen de resistencia a florofenicol descrito recientemente *floR*, en *S. typhimurium* DT104, el cual también confiere resistencia al cloranfenicol, es casi idéntico mediante secuencia molecular al gen de resistencia a florofenicol descrito por primera vez en *Photobacterium damsela*, otra bacteria encontrada en peces. De nuevo, este gen de resistencia es raro y no se ha encontrado previamente en aislamientos de *Salmonella*.²² Por último, todos los determinantes de resistencia antimicrobiana en *S. typhimurium* DT104 se agrupan en el cromosoma en dos integrones y una secuencia intermedia derivada de plásmido. Los determinantes clase G y *floR* se localizan en la secuencia intermedia derivada de un plásmido. Mediante secuencia molecular, la secuencia derivada de un plásmido se relaciona estrechamente (94% de identidad) con un plásmido identificado en *Pasteurella piscicida*, un patógeno de peces.^{20,23} Estas caracterizaciones moleculares fortalecen la evidencia de que los determinantes de resistencia antimicrobiana seleccionados en ecosistemas de acuicultura pueden transmitirse a bacterias que causan enfermedad en humanos, quizá en mayor frecuencia de lo que se había sugerido previamente.²⁴

Estos datos demuestran que el uso de agentes antimicrobianos en acuicultura ha seleccionado para resistencia entre bacterias en los ecosistemas expuestos. Esta resistencia puede diseminarse al medio ambiente y transmitirse a una variedad de especies de bacterias, incluyendo bacterias que pueden infectar a los humanos.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. 1999. Joint FAO/NACA/WHO Study Group on food safety issues associated with products from aquaculture. WHO Technical Report Series, No. 883;

- Midtvedt T, Lingaas E. Putative public health risks of antibiotic resistance development in aquatic bacteria. In: Michael C, Alderman DJ, editors. *Chemotherapy in aquaculture: from theory to reality*. Paris: Office International de Epizooties, 1992: 302-14.
2. Barnes AC, Hasting TS, Amyes GB. *J Fish Diseases* 1994;17:357-63; Inglis V, Millar SD, Richards RH. *J Fish Diseases* 1993;16:389-95; Tsoumas A, Alderman DJ, Rodgers J. *J Fish Diseases* 1989;12:493-507; Inglis V, Frerichs GN, Millar SD, et al. *J Fish Diseases* 1991;14:353-8.
3. Dalsgaard I, Nielsen B, Larsen JL. *J Applied Bacteriology* 1994;17:21-30.
4. De Grandis SA, Stevenson MW. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;27:938-42; Takashima N, Aoki T, Kitao T. *Fish Pathology* 1987;20:209-17.
5. Kerry J, Hiney M, Coyne R, et al. *Aquaculture* 1994;123:43-54.
6. Ervik A, Thorsen B, Eriksen V, et al. *Diseases of Aquatic Organisms* 1994;18:45-51.
7. Watanabe TT, Aoki Y, Ogata Y, et al. *Ann NY Acad Sci* 1977;182:383-410; Aoki T. *Microbiological Sciences* 1988; 5: 219-23; Inglis V, Yimer E, Bacon EJ, et al. *J Fish Diseases* 1993;16:593-9.
8. Aoki T. Resistance plasmids and the risk of transfer. In: Bernoth EM, editor. *Furunculosis: multidisciplinary fish disease research*. London: Academic Press 1997:433-40.
9. Stewart GJ, Sinigalliano CD. *Applied and Environmental Microbiology* 1999;56:1818-24.
10. Nakjima T, Suzuki M, Harada K, et al. *Microbiology Immunology* 1983;27:195-8.
11. Hayashi R, Harada K, Mitsuhashi S, et al. *Microbiology Immunology* 1982;26:479-85.
12. Sndaa RA, Torsvik VL, Grokoyr J. *Canadian J Micro* 1992;38:1061-5; Son R, Rusul G, Sahilah AM, et al. *Letters of Applied Microbiology* 1997;24:479-82.
13. Kruse H, Sorum H. *Applied and Environmental Microbiology* 1994;60:4015-21.
14. Weber JT, et al. *Epidemiology and Infection* 1994;112:1-11.
15. Blake PA, Merson MH, Weaver RE, et al. *N Engl J Med* 1979;300:1-5.
16. Weinstein MR, et al. *N Engl J Med* 1997;337:589-94.
17. Bisharat N, Raz R. *Lancet* 1996;348:1585-6.
18. Ministry of Health and Welfare. *Infectious Agents Surveillance Report* 1999;20(7):159-60.
19. Wyatt LE, Nickelson R, Vanderzant C. *J Food Science* 1979;44:1067-9,1073; Reilly PJ, Twiddy DR. *Int Food Microbiology* 1992;16:293-301.
20. Briggs CE, Fratamico PM. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;A3:846-9.
21. Zhao J, Aoki T. *Microbiology Immunology* 1992;36:1051-60.
22. Bolton LF, Kelley LC, Lee MD, et al. *J Clinical Microbiology* 1999;37:1348-51.
23. Kim EH, Aoki T. *Microbiology Immunology* 1993;37:103-9.
24. Smith P, Hiney MP, Samuelsen OB. *Annual Review of Fish Disease* 1994;4:273-313.