



SERNAPESCA
Ministerio de
Economía Fomento y
Turismo

Gobierno de Chile



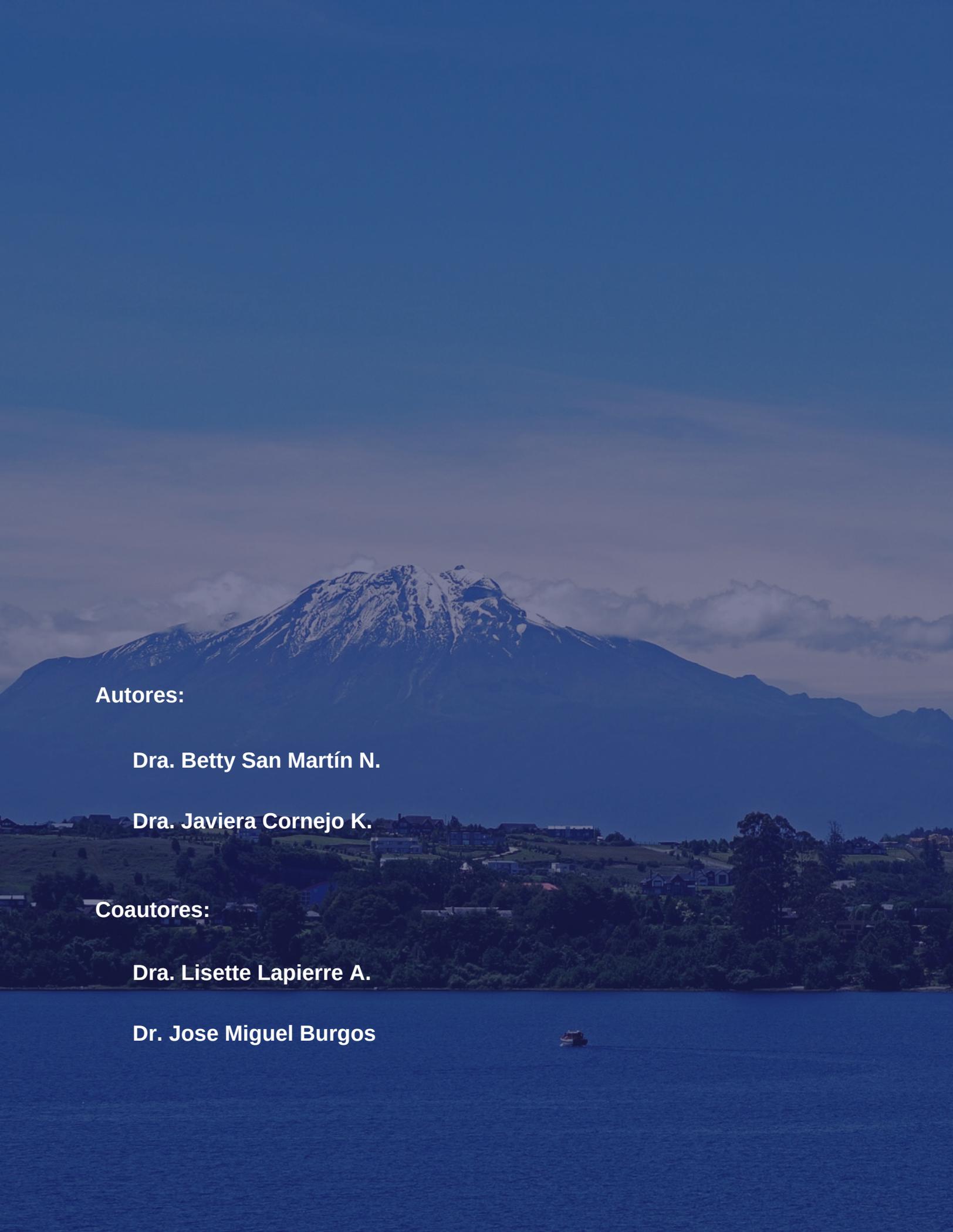
MANUAL DE BUENAS PRÁCTICAS EN EL USO DE ANTIMICROBIANOS EN SALMONICULTURA CHILENA

4ta EDICIÓN 2021



MANUAL DE
BUENAS PRÁCTICAS
EN EL USO DE
ANTIMICROBIANOS
EN SALMONICULTURA
CHILENA

4ta EDICIÓN 2021



Autores:

Dra. Betty San Martín N.

Dra. Javiera Cornejo K.

Coautores:

Dra. Lisette Lapierre A.

Dr. Jose Miguel Burgos

MANUAL DE
BUENAS PRÁCTICAS
EN EL USO DE
ANTIMICROBIANOS
EN SALMONICULTURA
CHILENA

La empresa

suscribe las buenas prácticas de uso de antimicrobianos y antiparasitarios descritos en este manual

Firma

Fecha

ÍNDICE



1	Introducción
2 - 3	Formas de uso de los antibacterianos
4 - 8	Planteamiento de la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) para el uso responsable y prudente de los antibacterianos en animales acuáticos
9 - 14	Principales enfermedades bacterianas en la Salmonicultura chilena
15 - 21	Factores que determinan la elección de un antibacteriano frente a un determinado proceso infeccioso
22	Prescripción médico veterinaria
22 - 25	Recomendaciones del Codex Alimentarius Reglamentaciones a nivel nacional
26 - 27	Uso de antibacterianos en condiciones extra-etiqueta
28	Registro de productos farmacéuticos de uso veterinario
29 - 30	Planteamiento de la OIE Regulaciones en el registro de productos farmacéuticos de uso veterinario en Chile
31 - 33	Vigilancia de la resistencia antimicrobiana
33 - 34	Planteamiento de la OIE Vigilancia de la resistencia antimicrobiana a nivel nacional
35 - 37	Recomendaciones para el uso prudente de florfenicol y oxitetraciclina en el tratamiento de la piscirickettsiosis
38 - 39	Bibliografía
40 - 44	Anexos

INTRODUCCIÓN

Los antibacterianos siguen siendo herramientas terapéuticas esenciales para la salud y el bienestar del hombre y de los animales. Sin embargo, en estas últimas décadas se ha cuestionado el uso excesivo e inadecuado de estos debido al aumento de la resistencia y multi-resistencia en bacterias que afectan la salud humana y animal y frente a las cuales, los antibacterianos han perdido su eficacia aumentando la morbilidad y mortalidad de los procesos infecciosos.

Dentro de este contexto, la Organización Mundial de la Salud (OMS), en conjunto con la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) y la Organización para la Agricultura y la Alimentación (FAO), señalan que el gran problema de la resistencia bacteriana es que el arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de las enfermedades infecciosas de origen bacteriano está disminuyendo, solicitándole a los países adoptar las medidas necesarias para abordar la resistencia bacteriana bajo el concepto de “Una Salud”.

Una de las principales medidas solicitadas es “fomentar el uso responsable y prudente de los antibacterianos bajo la prescripción Médico Veterinario(a)”.

Es así, que el desarrollo de una estrategia hacia el uso responsable y prudente de los antibacterianos en la industria del salmón debería estar orientada a los siguientes objetivos:

- Mantener los peces en un buen estado sanitario y de bienestar.
- Mantener la eficacia y seguridad de los antibacterianos.
- Prevenir o reducir tanto como sea posible la aparición de bacterias resistentes y su transmisión entre poblaciones de peces
- Proteger la salud de los consumidores, evitando la presencia de residuos de antibacterianos sobre los límites máximos permitidos en los alimentos provenientes de peces tratados.
- Prevenir o reducir tanto como sea posible, el impacto negativo sobre el medio ambiente acuático.

FORMA DE USO DE LOS ANTIBACTERIANOS

Previo a explicar las formas de uso de los antibacterianos, es importante señalar la diferencia entre antimicrobiano y antibacteriano. Antimicrobiano es un término que se utiliza en forma general para cualquier compuesto con una acción directa sobre microorganismos, incluyendo los antibacterianos, antivirales antifúngicos y anti protozoarios. Antibacteriano es un término que se utiliza solo para compuestos con una acción directa sobre las bacterias.

En los sistemas de crianza intensiva tanto de animales acuáticos como terrestres, los antibacterianos deben utilizarse bajo prescripción de un Médico Veterinario (a) solo para tratar y controlar una enfermedad infecciosa de origen bacteriano.

De acuerdo al Artículo 6.9.2. del Código Sanitario para los Animales Terrestres 2018, de la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), se designa la administración de un antibacteriano a un individuo o grupo de animales con el fin de tratar, controlar o prevenir una enfermedad infecciosa:

El **tratar** (también denominado uso terapéutico) está referido a la administración de un antibacteriano a un individuo o grupo de animales que muestran signos clínicos de una enfermedad infecciosa. Debe existir un diagnóstico clínico (empírico en base a signología clínica) o confirmatorio (análisis de laboratorio). Este tipo de uso no está discutido en las actuales legislaciones nacionales e internacionales ya que el tratamiento de los animales enfermos es una obligación de los médicos veterinarios con el fin de garantizar el bienestar de ellos.

El **controlar** (también denominado metafilaxis), está referido a la administración del antibacteriano a un grupo de animales que contiene animales enfermos y sanos (que se presume están infectados) en estrecho contacto con el objetivo de minimizar o evitar una mayor propagación de la enfermedad. El médico veterinario debe justificar y documentar el tratamiento sobre la base de los hallazgos clínicos relativos al desarrollo de la enfermedad. Nunca debe utilizarse en lugar de buenas prácticas de manejo.

A nivel nacional, el Servicio Agrícola Ganadero (SAG), en Resolución Núm. 6.801 exenta (2017), en la cual se establece los requisitos para el registro, comercialización y uso de



antimicrobianos se señala que los antibacterianos se utilizarán con fines metafilácticos cuando el riesgo de propagación de una infección o de una enfermedad infecciosa en el grupo de animales sea elevado y no se disponga de alternativas adecuadas,

En esta Resolución se señala además que las fluoroquinolonas y cefalosporinas de tercera y cuarta generación no deben ser utilizadas como primera línea de tratamiento, excepto que no exista alternativa terapéutica disponible. Cuando se empleen como segundo tratamiento deberá ser sobre la base de resultados de estudios de susceptibilidad, cuando sea posible.

PLANTEAMIENTO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL (OIE) PARA EL USO RESPONSABLE Y PRUDENTE DE LOS ANTIBACTERIANOS EN ANIMALES ACUÁTICOS

En el “Código Sanitario para los Animales Acuáticos” (2019), se señalan las pautas para el uso responsable y prudente de los antibacterianos en animales acuáticos, con el fin de proteger la salud humana y la sanidad animal. Señala además que el uso responsable y prudente incluye un conjunto de medidas y recomendaciones prácticas destinadas a disminuir el riesgo asociado con la selección y diseminación de microorganismos resistentes a los antibacterianos y de determinantes de antibiorresistencia en la producción de

animales acuáticos con el fin de:

- ✓ Mantener la eficacia de los antibacterianos tanto para la medicina veterinaria como humana y garantizar el uso racional en los animales acuáticos con vista a optimizar la eficacia e inocuidad.
- ✓ Cumplir con las exigencias éticas y la necesidad económica de mantener los animales acuáticos en buena salud.
- ✓ Porvenir o limitar la transferencia tanto de microorganismos resistentes como de sus determinantes de resistencia a partir de los animales acuáticos hacia el hombre o los animales terrestres.
- ✓ Prevenir en los alimentos la aparición de residuos de antibacterianos cuya concentración supera el límite máximo de residuo establecido.

Además, se definen las responsabilidades y obligaciones específicas de las autoridades competentes, la industria farmacéutica veterinaria, los veterinarios, los distribuidores, los fabricantes de alimentos para animales y los productores de animales.

RESPONSABILIDADES DE LAS AUTORIDADES COMPETENTES:

- ✓ Conceder la licencia de comercialización de los productos médicos veterinarios que contienen antibacteriano., la cual se otorga en base a los datos presentados por la industria farmacéutica y solo si se cumplen los criterios de calidad, eficacia y seguridad exigidos.

Las solicitudes de las autorizaciones de comercialización deben además incluir una evaluación de los riesgos sanitarios para los animales, los humanos y el medio ambiente, que resultan del uso de antibacterianos en los animales acuáticos.

- ✓ Suministrar la información apropiada al veterinario por medio el etiquetado y/o por otros medios.
- ✓ Asegurarse que la publicidad sobre los antibacterianos respete las legislaciones correspondientes y las autorizaciones de comercialización acordadas.
- ✓ Llevar a cabo programas de farmacovigilancia.
- ✓ Difundir a veterinarios y otros profesionales de sanidad para los animales acuáticos, la información sobre las tendencias observadas en materia de antibiorresistencia obtenidos durante los programas de vigilancia.

- ✓ Controlar el rendimiento de los laboratorios a cargo de la evaluación de la sensibilidad de los microorganismos frente a los antibacterianos.
- ✓ Junto con las partes interesadas mancomunar esfuerzos para ofrecer procedimientos adecuados en la recogida y destrucción de antibacterianos no usados o vencidos.

RESPONSABILIDADES DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA VETERINARIA:

- ✓ Suministrar toda la información solicitada por las autoridades competentes en cuanto a calidad, eficacia e inocuidad de los antibacterianos.
- ✓ Proveer a las autoridades competentes la información necesaria para evaluar la cantidad de antibacteriano comercializado.
- ✓ Garantizar que evitará las campañas publicitarias de antibacterianos orientadas directamente a los productores de animales.
- ✓ Aplicar un programa de farmacovigilancia y, cuando se solicite, proceder a una vigilancia específica de los datos de susceptibilidad y de resistencia de los microorganismos.

RESPONSABILIDADES DE LOS DISTRIBUIDORES AL POR MAYOR Y AL POR MENOR:

- ✓ Distribuir productos médicos veterinarios que contengan antibacterianos solo cuando los prescriba un veterinario de acuerdo con la legislación nacional y bajo la supervisión de un veterinario.
- ✓ Los minoristas deberán promover las recomendaciones para el uso responsable y prudente y mantener registros detallados de:
 - La fecha de suministro
 - El nombre de quién receta
 - El nombre del usuario
 - El nombre del producto
 - El número de lote
 - La fecha de caducidad
 - La cantidad suministrada
 - La copia de prescripción

RESPONSABILIDADES DE LOS VETERINARIOS:

La responsabilidad del veterinario para los animales acuáticos incluye la identificación, la prevención y el tratamiento de las enfermedades, además de la promoción de métodos de cría razonables, procedimientos de higiene, la vacunación y otras estrategias alternativas destinadas a minimizar la necesidad de utilizar antibacterianos.

- ✓ Solo deberán prescribir, suministrar o administrar un tratamiento específico para los animales acuáticos de los que se ocupa.
- ✓ Solo deberán administrar o recetar antibacterianos cuando sea necesario y teniendo en cuenta la lista de la OIE, de los agentes antimicrobianos de importancia en veterinaria.
- ✓ Deben realizar una evaluación clínica completa de los animales acuáticos, incluyendo cuando sea necesario, una inspección post-mortem, y otras pruebas de laboratorio para lograr un diagnóstico lo más definitivo posible antes de realizar un tratamiento.
- ✓ Deben iniciar la terapia lo más pronto posible.
- ✓ Deben llevar a cabo pruebas de sensibilidad el microorganismo para confirmar la elección del antibacteriano. Los resultados de todas las pruebas de sensibilidad deberán conservarse y estar a disposición de las autoridades competentes.
- ✓ Deberán indicar con exactitud al productor de animales acuáticos el tratamiento, incluyendo la dosis, la frecuencia de administración, su duración, el período de suspensión y la cantidad de antibacteriano que debe administrarse, según la dosis y el número de peces que deben tratarse.

- ✓ La utilización no indicada (“off-label”) o adicional a las previstas en la etiqueta, la realizarán solo en circunstancias apropiadas y deberán realizarse de acuerdo a las legislaciones nacionales en vigor, incluidos los períodos de suspensión que deberán aplicarse. Incumbe al veterinario la responsabilidad de definir las condiciones de uso responsable, incluido el régimen de dosificación, la vía de administración y el período de suspensión.

El uso “off-label” deben limitarlo a los casos en los que no se disponga de un producto registrado adecuado.

- ✓ Deben mantener registros sobre el uso de antibacterianos de acuerdo a las legislaciones pertinentes; estos además permiten evaluar la eficacia de los tratamientos.
- ✓ Deberán notificar a las autoridades competentes las reacciones adversas sospechosas, incluyendo la falta de eficacia. Los datos de sensibilidad correspondientes, deberán acompañar el informe sobre la falta de eficacia.

RESPONSABILIDADES DE LOS CRIADORES DE ANIMALES ACUÁTICOS:

- ✓ Implementar programas de salud en sus establecimientos con el fin de mejorar la sanidad de los animales

acuáticos y la seguridad sanitaria de los alimentos.

- ✓ Recurrir a los antibacterianos solo si así lo prescribe un veterinario.
- ✓ Asegurarse que los antibacterianos se hayan almacenado, manipulado y eliminado correctamente.
- ✓ Mantener registros de los antibacterianos utilizados.
- ✓ Informar al veterinario responsable de los problemas de recurrencia de la enfermedad.

RESPONSABILIDAD DE LOS FABRICANTES DE ALIMENTOS (PIENSOS) PARA LOS ANIMALES:

- ✓ Los fabricantes solo podrán suministrar alimento medicado previa prescripción de un veterinario.
- ✓ Los piensos medicados se deberán hacer de acuerdo a las normas establecidas por la autoridad competente.
- ✓ Llevar registros detallados.
- ✓ Utilizar sólo procedencias de medicamentos autorizados y en cantidades y para los fines y especies que permita la etiqueta de la premezcla medicamentosa o la prescripción veterinaria.

- ✓ Garantizar un adecuado etiquetado en el que conste la identificación del producto, las instrucciones de uso y el período de suspensión.
- ✓ Implementar prácticas adecuadas de producción para evitar la contaminación con otros alimentos y evitar una innecesaria contaminación por arrastre y una peligrosa contaminación cruzada de piensos no medicados.



PRINCIPALES ENFERMEDADES BACTERIANAS EN LA SALMONICULTURA CHILENA

Las enfermedades están presentes en todas las producciones animales incluyendo a la acuicultura. Así la situación sanitaria de los peces ha demostrado que juega un papel preponderante en el resultado técnico y/o económico de un establecimiento de acuicultura.

En Chile se han detectado enfermedades infecciosas de origen bacteriano, viral, parasitarias y micóticas.

En este manual abordaremos las principales enfermedades bacterianas que afectan a la salmonicultura chilena.

PISCIRICKETTSIOSIS O SÍNDROME RICKETTSIAL DEL SALMÓN (SRS)

Es una severa enfermedad provocada por la bacteria *Piscirickettsia salmonis*. Desde su aparición en el año 1989, ha causado importantes pérdidas económicas en la industria acuícola de Chile. El primer brote de la enfermedad fue reportado en el año 1989, pero se ha sugerido que la enfermedad se encontraba presente tempranamente desde el año 1983. En el primer reporte de SRS, la especie afectada fue el Salmon coho, con mortalidades de hasta un 90% en algunos centros de cultivo.

Posteriormente fue detectada en Salmón del atlántico y Trucha arcoíris.



Signos clínicos y lesiones

Los signos clínicos se caracterizan por un nado en la superficie, lento, errático y a veces en tirabuzón. Además, se ha descrito letargia, anorexia y choque con las paredes de las balsas jaula. Las lesiones macroscópicas externas, más relevantes, incluyen descamación, palidez branquial, hemorragias equimóticas y petequiales en la base de las aletas, nódulos y úlceras en la piel de hasta 2 cm. de diámetro. Los niveles de hematocrito reflejan una severa anemia.

Modos de transmisión

El modo de transmisión del patógeno y la consecuente enfermedad es poco comprendido, sin embargo, la transmisión horizontal a través del agua juega un rol clave. No ha sido descrito ni identificado un vector, sin embargo, se ha demostrado que la bacteria réplica en líneas celulares de insectos y de rana, lo que fomenta la hipótesis de la existencia de un vector artrópodo.

También se sospecha que especies marinas de peces y moluscos son reservorios, pero las pruebas no han demostrado infección. Algunas investigaciones han sugerido el ingreso del patógeno a través de la piel dañada o a través de las branquias. La exposición oral ha sido desestimada debido a que el bajo pH y las enzimas digestivas son capaces de inactivar el patógeno.

La transmisión puede ocurrir en ambos tipos de agua, dulce y salada, sin embargo, la baja sobrevivencia de la bacteria en el agua dulce minimiza la probabilidad de ocurrencia de enfermedad en este tipo de agua.

Diagnóstico

El diagnóstico del síndrome rickettsial del salmón se basa en el examen clínico y las observaciones de los signos clínicos de la enfermedad, así como el uso de técnicas de análisis con el uso de tinciones histoquímica. También se utilizan métodos de cultivo en medios especiales y el uso de la técnica de PCR.

ENFERMEDAD BACTERIANA DEL RIÑÓN (BKD)

La enfermedad renal bacteriana (BKD) es una enfermedad causada por *Renibacterium salmoninarum* una bacteria Gram positiva que vive tanto en agua dulce como en hábitats de agua salada. La bacteria se puede transmitirse vertical y horizontalmente, provocando una enfermedad crónica que progresa lentamente, sin signos clínicos aparentes o inespecíficos hasta que los peces tienen entre 6 y 12 meses de edad.

Los signos macroscópicos en la necropsia pueden incluir nódulos granulomatosos blanco-grisáceos, lesiones en el riñón y/o en otros órganos de los peces afectados.

La presentación de la enfermedad es endémica, particularmente en la región de Magallanes y la Antártica Chilena, con prevalencia en los planteles de agua dulce y mar. De acuerdo con los datos del Servicio Nacional de Pesca y Acuicultura, en el año 2019, alcanzó más del 18 % de la mortalidad infecciosa en el salmón del atlántico (Sernapesca, informe sanitario de salmonicultura en centros marinos año 2019).

La presentación clínica de la enfermedad se caracteriza por una disminución del apetito y letargia. Además, se observa oscurecimiento de la piel, exoftalmía, distensión abdominal, hemorragias en la base de las aletas, palidez branquial, ano hemorrágico y la presencia de lesiones en la piel que van desde nódulos a abscesos. En los casos más severos, se observan también amplias cavidades en la musculatura, llenas de fluido viscoso.

Puede infectar a todos los miembros de la familia salmonidae, incluidos el Salmón chinook, el Salmón coho y la Trucha arco iris.

El diagnóstico de la enfermedad se basa en el examen clínico y pruebas de laboratorio, como histopatología, su cultivo y perfil bioquímico, métodos de inmunodiagnóstico y diagnóstico molecular.

No existe un tratamiento medicamentoso que elimine completamente la bacteria del hospedero, sin embargo, las mortalidades ocasionadas en un brote

de la enfermedad pueden ser disminuidas significativamente empleando algunos antibacterianos.

Debido a la naturaleza intracelular del patógeno los antibacterianos de primera línea de elección son oxitetraciclina y florfenicol.

TENACIBACULOSIS

La tenacibaculosis es una enfermedad infecciosa generada por bacterias del género *Tenacibaculum spp*, bacilos filamentosos Gram negativos registrándose principalmente en Salmón del atlántico, aunque recientemente se ha descrito en Trucha y Salmón Coho.

En Chile se han descrito las especies *Tenacibaculum maritimum*, *Tenacibaculum dicentrarchi* y *Tenacibaculum finmarkense*.

Síntomas

Los cuadros clínicos se caracterizan por erosión de la zona bucal, rostral y aletas, asociada a pigmentación amarilla. De forma variable, se presentan úlceras únicas o múltiples y erosión branquial asociada a pigmentación amarilla.

También se caracteriza por provocar daño mandibular en los peces ya que la bacteria se deposita en los dientes y afecta toda el área bucal.

En general, los brotes se presentan post

transferencia al agua de mar, considerándose como factores de riesgo la condición de esmoltificación, los manejos durante transporte, la salinidad y la temperatura.

El diagnóstico está basado en distintas técnicas presuntivas como confirmatorias, entre las que destacan hallazgos a la necropsia, tinción Gram, el cultivo microbiológico en medios no selectivos oligotróficos que contienen agua de mar como el Agar Marino, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

En ocasiones los signos clínicos se revierten espontáneamente.

FURUNCULOSIS

La furunculosis es una enfermedad bacteriana sistémica causada por *Aeromonas salmonicida* ssp. Puede aparecer en centros marinos, estuarinos y agua dulce en cualquier época del año, siendo los factores predisponentes los cambios fisiológicos (épocas de reproducción y desove, esmoltificación).

La presencia de ectoparásitos, que forman lesiones o heridas son puerta de entrada de las aeromonas como también factores ambientales (alta temperatura, baja concentración de oxígeno).

La enfermedad se caracteriza por cuadros hemorrágicos en la base de las aletas, abdomen, en el pedúnculo, oculares y perineales. También genera

úlceras en la piel del pez. Otros signos que se observan son exoftalmia y coloración oscura de la piel.

Las lesiones internas más características son presencia de cavernas musculares, ascitis, hidropericardio, hemorragias en hígado, y vejiga natatoria, renomegalia, esplenomegalia, enteritis hemorrágica y mucosa gástrica hiperémica.

A nivel microscópico, al corte histológico se observan cúmulos de bacterias en órganos como el corazón, branquias, riñón y bazo.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa tanto en los signos clínicos (Furunculosis crónica) como en el aislamiento y la identificación del organismo causal.

YERSINIOSIS O ENFERMEDAD DE LA BOCA ROJA

El agente etiológico de esta enfermedad es *Yersinia ruckeri*, un bacilo Gram negativo, de la familia de las enterobacterias. Afecta salmónidos de todas las edades. También se ha aislado de otras especies de peces, en los que no tiene importancia como patógeno, pero sí pueden actuar como portadores y diseminar la bacteria a través de las heces.

La transmisión es básicamente de tipo horizontal, aunque también se puede transmitir a través de la superficie de los huevos.

La fuente de infección es fundamentalmente el agua, infectándose los animales a través de las branquias o del tracto gastrointestinal. El animal infectado puede desarrollar la enfermedad de forma clínica, de forma subclínica o permanecer como portador.

La enfermedad en alevines es más grave pudiendo causar mortalidad aguda. En los peces adultos la enfermedad puede cursar de forma leve (letargia, oscurecimiento), pudiendo evolucionar a la forma crónica.

Los signos clínicos más características son exoftalmia, congestión de los vasos de la zona oral y hemorragias en la boca, que a veces también se pueden ver en el opérculo branquial.

A nivel de los órganos internos se puede observar una septicemia hemorrágica y congestión generalizada con petequias en los órganos abdominales.

El diagnóstico en animales enfermos consiste en el aislamiento e identificación de *Yersinia ruckeri*, y realización de PCR.

FLAVOBACTERIOSIS

La flavobacteriosis es causada por bacilos Gram negativos filamentosos, pertenecientes al género *flavobacterium*.

Flavobacterium psychrophilum es el agente etiológico de la enfermedad bacteriana del agua fría (Bacterial Cold-Water Disease; BCWD) y del Síndrome

del Alevín de Trucha arcoíris (Rainbow Trout Fry Syndrome; RTFS).

F. psychrophilum afecta a todas las especies salmonídeas y da origen a varias patologías, desde necrosis ulcerativa en piel hasta infección sistémica, afectando los principales órganos. Este patógeno es el de mayor incidencia en agua dulce, estando también presente en materia orgánica y superficie de ovas y peces.

Ingresa vía branquial, por la piel o vía oral de peces que se encuentran inmunocomprometidos, lesiones cutáneas o degradación de aletas podrían ser una vía de entrada, permitiendo la colonización e invasión por parte de la bacteria hacia órganos internos.

Signos

Se manifiesta de diversas formas. Puede presentarse como una flavobacteriosis branquial, donde se puede ver branquias pálidas con alta presencia de mucus; en forma ulcerativa en distintas zonas, que pueden ser progresivas si no son tratadas. En su presentación interna, es característica la inflamación del bazo y riñón, acompañado de congestión en la grasa visceral.

La infección de *F. columnare* son características en peces que presentan branquias pálidas con acumulación de mucus amarillento anaranjado. En algunos casos, se puede apreciar inflamación del bazo y riñón.

Diagnóstico

Se basa en la sintomatología clínica y la situación epidemiológica, análisis de laboratorio pueden ser utilizados, principalmente PCR.

VIBRIOSIS

Se trata de un conjunto de enfermedades sistémicas que aparecen tanto en piscicultura continental como marina, producidas por bacterias del género *Vibrio*.

Los vibrios más importantes por su implicación económica o por su frecuencia en nuestro país son *V. anguillarum*, *V. alginolyticus*, *V. vulnificus*.

En su fase aguda se observa branquias pálidas y lesiones en la piel que se ulceran liberando un exudado sanguinolento. Internamente se aprecian inflamación generalizada y petequias en los órganos internos, principalmente en bazo y riñón y necrosis hemorrágicas en el tejido muscular.

En su presentación crónica los peces pueden presentar hemorragias en la base de las aletas y en musculatura, zonas eritematosas en la cabeza con oscurecimiento de la piel. A nivel de los órganos internos se puede observar hemorragias a nivel abdominal, generando adherencias.

Diagnóstico

El aislamiento e identificación de *V. anguillarum* a partir de muestras de órganos lleva al diagnóstico de la enfermedad, asociado a la aplicación de métodos inmunológicos: ELISA, Inmuno fluorescencia y PCR.

FACTORES QUE DETERMINAN LA ELECCIÓN DE UN ANTIBACTERIANO FRENTE A UN DETERMINADO PROCESO INFECCIOSO

El médico veterinario responsable de seleccionar adecuadamente un antibacteriano, debería basarse en los siguientes factores claves:

- Diagnóstico clínico y etiológico de la enfermedad.
- Espectro de acción de los antibacterianos.
- Susceptibilidad bacteriana.
- Características fisicoquímicas del antibacteriano.
- Características farmacocinéticas del antibacteriano.
- Dosis, frecuencia, duración del tratamiento.
- Período de resguardo

1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y ETIOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD

La primera decisión del Médico Veterinario es saber si realmente está indicada o no la administración del antibacteriano, ya que estos solo deben utilizarse cuando la causa del proceso infeccioso es de origen bacteriano. En la mayoría de las ocasiones, la elección del antibacteriano se realiza en forma “empírica” ya que no se basa en la identificación del microorganismo causal ni en la susceptibilidad “in vitro”.

Hay muchos elementos clínicos y epidemiológicos que permiten hacer un adecuado diagnóstico etiológico de presunción y si el centro de cultivo lleva adecuados registros sanitarios relacionados con los tratamientos, se puede además considerar el éxito o fracaso de tratamientos anteriores.

Si el Médico Veterinario(a) decide realizar un cambio en el tratamiento debido a que los peces no han tenido una adecuada evolución clínica, debe seleccionar un antibacteriano de otra familia y cuyo mecanismo de acción sobre la bacteria sospechosa sea diferente al que está utilizando.

Lo ideal es que el Médico Veterinario (a), cuando tenga la necesidad de sustituir un tratamiento empírico, cuente con datos objetivos (necropsia, resultados anatomo-patológicos, aislamiento bacteriano, sensibilidad bacteriana que permitan tomar una nueva decisión sobre bases más sólidas.

Dentro de este contexto, en el Artículo 57 del Decreto 319 sobre el “Reglamento de medidas de protección, control y erradicación de enfermedades de alto riesgo para las especies hidrobiológicas” (SERNAPESCA, Chile) textualmente se señala: “La aplicación de los tratamientos terapéuticos requerirá un diagnóstico clínico previo realizado por el profesional respectivo. Asimismo, previo a la aplicación de antimicrobianos, deberán obtenerse muestras para la posterior confirmación del diagnóstico mediante análisis de laboratorios. La aplicación de

antimicrobianos podrá realizarse encontrándose pendientes los resultados de los análisis. En cualquier caso, el tratamiento deberá contar con el respaldo de análisis del laboratorio.

2. ESPECTRO DE ACCIÓN DE LOS ANTIBACTERIANOS

Un concepto que debe erradicarse en la selección de un antibacteriano es el de “amplio espectro”, al menos en el sentido en que lo promueve la industria farmacéutica. Por un lado, hay microorganismos con resistencia natural y por otro, cada antibacteriano tiene indicaciones precisas y limitadas de acuerdo a su mecanismo de acción.

En la Figura N°1 se señala el espectro de acción de cada grupo de antibacterianos.

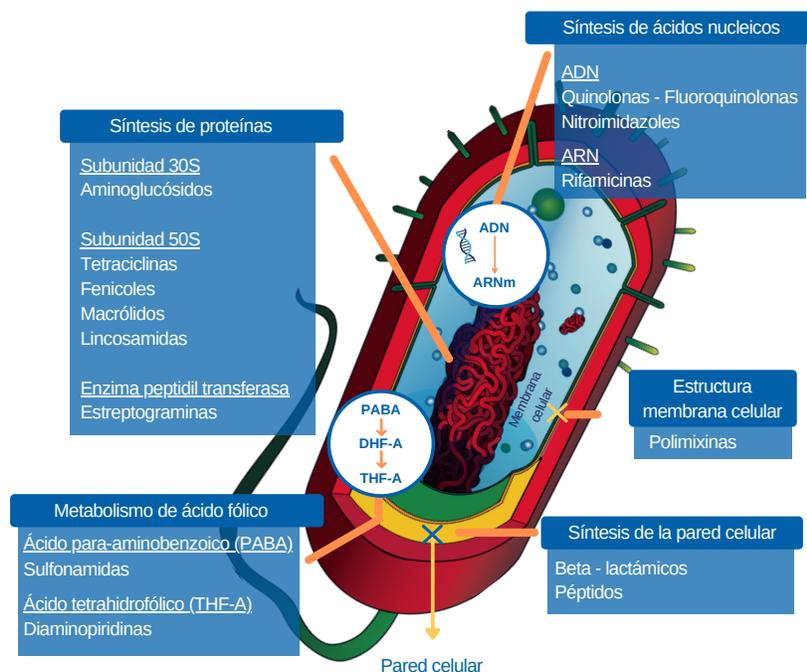


Figura N°1. Espectro de acción grupos de antibacterianos.

3. SUSCEPTIBILIDAD BACTERIANA

La información acerca de los cambios de la susceptibilidad de las bacterias frente a los antibacterianos autorizados y disponibles comercialmente, es uno de los puntos importantes de considerar ya que la resistencia bacteriana es una de las principales causas de fracaso terapéutico.

Existen diferentes técnicas de laboratorio para evaluar la susceptibilidad *in vitro* de una bacteria, siendo la Técnica de Kirby-Bauer (difusión en agar) y las de macro y micro - dilución en caldo, las más utilizadas en medicina veterinaria.

Los resultados del Método de Kirby-Bauer son cualitativos y se expresan como Sensibles (S), Sensibilidad Intermedia (SI) y Resistentes (R). Los resultados de los métodos de macro y micro- dilución en caldo son cuantitativos, obteniéndose la CMI, la cual se define como la mínima concentración de antibacteriano que inhibe el crecimiento de una cepa bacteriana determinada.

Los resultados de susceptibilidad permiten elaborar pautas de rotación de antibacterianos, considerando la lista de medicamentos autorizados en el Registro de Medicamentos Veterinarios. Es habitual que en un ciclo productivo el Médico Veterinario deba realizar más de un tratamiento con antibacterianos; en estos casos la recomendación es realizar una rotación con estos fármacos, alternándolos en el tiempo.

Al respecto también es importante señalar, que la información originada de un adecuado Programa de Vigilancia de la Resistencia Bacteriana ofrece en su conjunto, elementos objetivos de actuación en la programación de los tratamientos empíricos.

4. CARACTERÍSTICAS FÍSICO QUÍMICAS DEL ANTIBACTERIANO

La habilidad del antibacteriano para alcanzar el sitio de infección a una concentración eficaz y mantenerse en concentraciones sobre la mínima necesaria para eliminar o inhibir el crecimiento bacteriano (CMI), depende de sus características fisicoquímicas (peso molecular, constantes de disociación, liposolubilidad, estructura básica, grupos radicales, estereoisometría, movilidad electrónica, etc.) como de sus propiedades farmacocinéticas (unión a proteínas plasmáticas, volumen de distribución aparente, metabolización etc).

Dentro de las características fisicoquímicas, una de las más importantes a considerar es la liposolubilidad del antibacteriano, ya que además de determinar la absorción del antibacteriano tras su administración oral, determina su capacidad de distribución en el organismo.

Los antibacterianos con características liposolubles atraviesan fácilmente las membranas celulares, distribuyéndose

ampliamente en el organismo. Llegan a tejidos que presentan barreras adicionales como es el sistema nervioso central, ciertas articulaciones y compartimentos oculares. Alcanzan concentraciones significativas en el interior de las células al igual que en los fluidos transcelular como líquido cefalorraquídeo (LCR).

Estos antibacterianos tienen la ventaja de poder actuar frente a microorganismos intra-celulares.

Por el contrario, los antibacterianos con una baja liposolubilidad o hidrofílicos, tienen una distribución restringida especialmente a los líquidos extracelulares. Debido a su escasa capacidad de atravesar las barreras biológicas penetran muy poco en el fluido transcelular, aunque las concentraciones que alcanzan en el líquido pleural sinovial y peritoneal son en la mayoría de los

casos, suficientes para lograr el éxito de un tratamiento. La distribución limitada de estos antibacterianos no es necesariamente una desventaja, ya que la mayoría de las bacterias patógenas están confinadas al espacio extracelular.

En la Tabla N°1 se señala la capacidad de distribución de los antibacterianos de acuerdo a su liposolubilidad.

Tabla N°1: Distribución capacidad de los antibacterianos de acuerdo a su liposolubilidad.

<p>Polimixinas Aminoglucósidos Aminociclitolos</p>	<p>B-lactámicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Penicilinas • Cefalosporinas • Inhibidores de la B-lactamasa 	<p>Diaminopirimidinas Macrólidos Lincosamidas</p>	<p>Sulfamidas Tetraciclinas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oxitetraciclina • Clortetraciclina 	<p>Fluoroquinolonas Tetraciclinas lipófilas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Minociclina • Doxiciclina <p>Fenicoles, Rifamicinas, Nitroimidazoles</p>
<p>No atraviesan fácilmente las membranas celulares o las barreras corporales naturales de manera que no siempre alcanzan concentraciones eficaces en el LCR, la leche y otros líquidos transcelulares. No obstante, pueden alcanzar concentraciones eficaces en los líquidos sinovial, pleural y peritoneal. Metabolismo escaso o nulo en el organismo. Se excretan en la orina en elevada concentración.</p>		<p>Suelen atravesar fácilmente las membranas celulares y penetrar en los líquidos transcelulares. Poder de penetración condicionado por su unión a proteínas plasmáticas y su lipofilia – sulfamidas y diaminopirimidinas penetran eficazmente, no así macrólidos, lincosamidas y tetraciclinas. Las bases iónicas débiles quedan atrapadas (concentradas) en los líquidos que son más ácidos que el plasma (líquido prostático, leche, líquido intracelular). Eliminación principalmente por biotransformación para la mayoría de los fármacos, pero también se excretan en la orina.</p>		<p>Buena penetración en el líquido intracelular y atraviesan bien las barreras celulares para penetrar en los líquidos transcelulares incluyendo el líquido prostático y las secreciones bronquiales. Buena penetración en LCR, excepto tetraciclinas y rifampicina. Eliminación principalmente por biotransformación, pero algunos, como las fluoroquinolonas, también se excretan en la orina.</p>

5. CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DEL FÁRMACO

La farmacocinética, estudia el curso temporal de las concentraciones de un fármaco en el organismo a través de modelos matemáticos que permiten cuantificar e interpretar los procesos de absorción, distribución, metabolización y eliminación, los cuales, en conjunto, determinan a nivel plasmático una curva de concentración en función del tiempo.

En relación a las características farmacocinéticas, uno de los parámetros que debería ser considerado en el momento de la selección de un antibacteriano es el volumen de distribución aparente (Vda), el cual señala la capacidad del fármaco de llegar a ciertos tejidos posteriores a su administración vía oral o parenteral. Se define como el volumen de sangre que un fármaco necesitaría para estar uniformemente distribuido, es decir, que en todos los órganos o compartimentos del organismo exista una concentración igual a la que hay en el plasma sanguíneo. Se expresa en litros por kilo (L/kg).

Los fármacos con volúmenes de distribución pequeño presentan una distribución limitada en el organismo. En general se señala que cuanto mayor sea el Vda, el fármaco tiene mayor capacidad de llegar a los diversos tejidos.

En la Tabla N° 2 se señala el Volumen de distribución aparente (Vda), para los diferentes antibacterianos.

Tabla N°2. Volumen de distribución aparente (Vda) de las principales familias de antibacterianos.

Familia o grupo	Vda (L/Kg)
Beta-lactámicos	
o Penicilinas	0,15 - 0,4
o Cefalosporinas	0,12 - 0,3
Péptidos (glucopéptidos)	0,47 - 1,6
Aminoglucósidos y aminociclitolos	0,25 - 0,26
Tetraciclinas	0,7 - 1,5
Fenicoles	0,6 - 2,8
Macrólidos	0,72 - 2,3
Lincosamidas	0,6 - 1,2
Sulfonamidas y diaminopirimidinas	0,3 - 0,49
Quinolonas	0,6 - 3
Nitroimidazoles	0,66 - 0,7
Rifamicinas	0,9 - 9,3
Polimixinas	0,09 - 0,63
Estreptograminas	0,2 - 0,45

6. DOSIS, FRECUENCIA Y DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Se deben seguir las instrucciones señaladas por la industria en el etiquetado del producto.

Las pautas de administración y dosis de un antibacteriano son establecidas por la industria farmacéutica mediante estudios farmacocinéticos / farmacodinámicos y ensayos clínicos. Estos estudios son un requisito obligatorio para solicitar el Registro y autorización de uso en una especie determinada.

En relación a la duración de un tratamiento, no existe un criterio único de cuanto al tiempo que debe administrarse un antibacteriano.

Como norma general se debe respetar el tiempo señalado en la etiqueta del producto en la medida que hayan desaparecido los síntomas clínicos del cuadro infeccioso. Pero esto no siempre coincide con la eliminación o erradicación de la bacteria. Es el médico veterinario (a) que de acuerdo a sus conocimientos clínicos y antecedentes epidemiológicos del centro de cultivo debe tomar la decisión, considerando utilizar la menor cantidad posible de medicamento.

7. PERÍODO DE CARENCIA

El período de carencia es una de las principales medidas que debe considerar

el Médico Veterinario después de realizar un tratamiento farmacológico. Se define como el lapso de tiempo que transcurre desde que finaliza un tratamiento con un producto farmacéutico de uso veterinario y administrado en las condiciones recomendadas en el etiquetado, hasta el momento en que los peces puedan ser cosechados sin tener presencia de dicho producto en piel y músculo. El periodo de carencia, se expresa en UTAs (Unidades Térmicas Acumuladas), lo que corresponde como promedio a 10°C/días, acumulados en un periodo de tiempo.

Esta práctica, asegura que no existan residuos de fármacos y/o sus metabolitos en cantidades que superen los límites máximos permitidos, garantizando así, un alimento inocuo.

Los periodos de carencia son determinados por la industria farmacéutica y deben ser solicitados por el Registro de Medicamentos Veterinarios para autorizar su comercialización en la especie de destino. Los protocolos para determinar los períodos de carencia están armonizados a nivel mundial y se realizan en un grupo de peces clínicamente sanos considerando las siguientes variables:

- Dosis definida para el fármaco.
- Duración del tratamiento.
- Límite Máximo Residual (LMR) del fármaco.
- Fórmula farmacéutica (excipientes en el cual viene vehiculizado el fármaco)

Es importante tener en cuenta las siguientes consideraciones en relación a los períodos de carencia:

- ▶ No son extrapolables entre fórmulas farmacéuticas que tienen el mismo antibacteriano pero que son elaboradas por diferentes laboratorios farmacéuticos. Esto debido a que los excipientes en los que viene vehiculizado el fármaco, influyen en los procesos de disolución y velocidad de absorción del fármaco en el intestino o en el sitio de inyección.
- ▶ En el caso de los fármacos mezclados con el alimento (pienso), estos períodos pueden variar debido a que los componentes del alimento pueden afectar la potencia y estabilidad del antibacteriano. La industria farmacéutica debería incluir en la etiqueta del producto la información cualitativa y cuantitativa de los componentes del alimento utilizado en los ensayos para determinar los períodos de resguardo.
- ▶ El aumento de las dosis y/o duración del tratamiento de cualquier fórmula farmacéutica, aumenta los períodos de carencia.
- ▶ Los períodos de carencia solicitados por el Registro de Medicamentos Veterinarios, considera los LMR señalados en el Reglamento Sanitario de los Alimentos a nivel nacional. Si el

- producto tiene como destino países importadores con LMR o niveles de tolerancia más exigentes que los nacionales, los períodos de carencia deben ser reevaluados por el Médico Veterinario, ya que éstos generalmente son más largos a los señalados por la industria farmacéutica.

En el Anexo N°1 se muestran los límites máximos residuales.

PRESCRIPCIÓN MÉDICO VETERINARIA

RESPONSABILIDADES DEL MÉDICO VETERINARIO, DEL CENTRO DE CULTIVO Y DE LA PLANTA ELABORADORA DE ALIMENTO MEDICADO

RECOMENDACIONES DEL CODEX ALIMENTARIUS

El Codex Alimentarius recomienda que las autoridades competentes de cada nación impongan condiciones a la venta y uso de ciertos medicamentos veterinarios para asegurar su uso adecuado. Estas condiciones deberían incluir lo siguiente:

- ▶ Exigir que todas las ventas estén sujetas a una receta prescrita por un Médico Veterinario.
- ▶ Requerir que todos los sistemas de producción o animales tratados sean identificados en maneras específicas.
- ▶ Requerir que todos los usos sean registrados y/o notificados a una base de datos unificada (Codex Alimentarius, 2009).

La principal responsabilidad en la utilización prudente de antibacterianos recae en la persona que extiende la prescripción y en la persona que los administra. El Médico Veterinario es el

profesional responsable de proporcionar información correcta a quienes administran el antibacteriano, basándose en la información de la etiqueta del producto relacionada con la posología, las indicaciones, los periodos de carencia y las advertencias de utilización prudente.

El Médico Veterinario que extiende la prescripción debe asegurarse, además, de que seleccionó el antibacteriano más apropiado, en función de la información más precisa y actualizada sobre la farmacodinamia y la farmacocinética. Debe garantizarse que el Médico Veterinario que extiende la prescripción pueda tomar la decisión sobre el tratamiento de manera independiente, con el fin de evitar un conflicto de interés. Por consiguiente, la posición o estatus del Médico Veterinario con el productor debe garantizar decisiones independientes, basadas principalmente en conocimientos especializados.

REGLAMENTACIONES A NIVEL NACIONAL

En Chile, en la Resolución Núm. 6.801 exenta (2017), del Servicio Agrícola Ganadero (SAG), se establece los requisitos para el registro, comercialización y uso de antimicrobianos, se señala que la condición de venta de estos medicamentos es bajo receta médico veterinaria, con excepción de fluoroquinolonas y cefalosporinas de tercera y cuarta generación cuya condición de venta es bajo receta médico veterinaria retenida.

Así también en el Título XI del Decreto N° 319 sobre el “Reglamento de medidas de protección, control y erradicación de enfermedades de alto riesgo para las especies hidrobiológicas” del 2001 y modificado el 2019 (Servicio Nacional de Pesca y Acuicultura del Ministerio de Economía), se señalan las responsabilidades del médico veterinario, de los centros de cultivo y de las plantas elaboradoras de alimento medicado en relación a la prescripción veterinaria.

RESPONSABILIDADES DEL MÉDICO VETERINARIO

En este Reglamento se señala que “Los tratamientos terapéuticos que consistan en sustancias antimicrobianas, antifúngicos y antiparasitarios aplicados a poblaciones de especies hidrobiológicas deberán estar avaladas por la prescripción escrita por un médico veterinario.

Además, menciona que las prescripciones médico veterinarias deberán dar cumplimiento al formato establecido al afecto por el Servicio y deberán contener según corresponda, al menos la siguiente información:

- Código y nombre del centro de cultivo.
- Titular del centro de cultivo.
- Arrendatario u otro quien se encontrare ejerciendo la actividad de cultivo en el centro.
- Nombre, RUT y domicilio del médico veterinario que realiza la prescripción.
- Diagnóstico en que se funda.

- Producto farmacéutico prescrito (principio activo y nombre comercial).
- Posología (dosis y frecuencia de tratamiento).
- Vía de administración.
- Fecha estimada de inicio y término del tratamiento.
- Especie a tratar.
- Unidades de cultivo en las cuales se aplicará el tratamiento farmacológico y número de peces y peso promedio por unidad e cultivo.
- Total de droga pura y droga comercial a utilizar.
- Proveedor del producto farmacéutico.
- Carencia requerida de atención a unidades térmicas acumuladas.
- Planta elaboradora de alimento.
- Total, de alimento con producto farmacológico utilizado.

El médico veterinario deberá reportar al Servicio, al menos 48 horas antes de iniciar el tratamiento con productos farmacéuticos.

RESPONSABILIDADES DE LOS CENTROS DE CULTIVO

- El titular del centro de cultivo o quién este designe, los primeros 5 días hábiles de cada mes deberá enviar un resumen de todos los tratamientos realizados y los resultados obtenidos.
- Cada centro de cultivo deberá contar con un manual de tratamientos terapéuticos que deberá cumplir las condiciones indicadas en el programa sanitario respectivo.
- Deberán llevar registros de los tratamientos efectuados de

conformidad con el programa sanitario correspondiente.

- Las unidades de cultivo que se encuentren bajo la aplicación de algún tratamiento farmacológico deberán estar claramente identificadas durante el período de aplicación. Asimismo, deberán estar identificadas las unidades de cultivo que hayan terminado la terapia o se encuentren en período de carencia, según corresponda.
- Deberán almacenar adecuadamente los medicamentos y el alimento medicado, manteniendo el envase y la etiqueta original.
- Deberán mantener registros de la adquisición, uso y fecha de vencimiento de estos y la documentación tributaria correspondiente (Guía de despacho).
- No se debe mezclar el alimento medicado con alimento que no los contenga o de mantención.

Elaboración de alimento medicado in situ

En caso de realizar alimento medicamentoso “in situ”, esto es, en el centro de cultivo donde se encuentran los peces afectados por una patología bacteriana, se deberá proceder de la misma forma que para realizar una solicitud a una planta elaboradora de alimento medicado.

La terapia con este tipo de productos deberá contar con un respaldo firmado por el Médico Veterinario encargado del recinto (PMV). Deberá respetar las

concentraciones e indicaciones establecidas en la etiqueta del producto además de todas las medidas de bioseguridad para el operador.

Es de suma importancia establecer todas las medidas que aseguren un correcto procedimiento, con el fin de evitar posible Resistencia Antimicrobiana (RAM) al exponer a los (as) trabajadores a los antibacterianos.

Se deberá establecer un periodo de carencia (ya sea el indicado en la etiqueta o determinado por el Médico Veterinario en caso del uso en formato extra-etiqueta).

RESPONSABILIDADES DE LAS PLANTAS ELABORADORAS DE ALIMENTO MEDICADO

- Deben estar inscritas en el listado de establecimientos nacionales de fabricantes de alimento para animales (LENNA) del SAG.
- Deben mantener registros en papel o digital de la correspondiente prescripción médico veterinaria.
- Deben contar con un programa que asegure la calidad (PAC), trazabilidad de los alimentos y que la inclusión de fármacos se realice garantizando que las concentraciones disponibles correspondan a las indicadas en las prescripciones médico veterinarias.
- Reportar mensualmente a SERNAPESCA los lotes de alimento medicados elaborados según principio activo usado, dosis, centro, ritmo horario, grupo peces, etc.

Cuando se administra un antibacteriano a través del alimento es importante garantizar la distribución homogénea del medicamento para que cada animal reciba la dosis terapéutica necesaria, de conformidad con la prescripción médico veterinaria (Unión Europea, 2015).



USO DE ANTIBACTERIANOS EN CONDICIONES EXTRA-ETIQUETA

Los medicamentos veterinarios deben utilizarse estrictamente de conformidad con las instrucciones aprobadas o reconocidas por las autoridades nacionales competentes. En relación con el uso extra-etiqueta en Chile, el “Programa Sanitario General para uso de antimicrobianos en la salmonicultura y otras especies de cultivo” (Resolución 8228 Exenta, 2015 - SERNAPESCA) señala que el uso extra-etiqueta corresponde al uso de un fármaco en condiciones distintas a la prevista en la etiqueta, en cuanto a dosis, duración del tratamiento, vía de administración, especies u otros.

La prescripción de un antibacteriano extra-etiqueta, la debe realizar un médico veterinario cuando la salud de un animal se encuentre en peligro, exista peligro de muerte o sufrimiento del animal y cuando se cumpla algunas de las siguientes condiciones:

- ✓ No exista un producto registrado para tratar una condición diagnosticada o a una determinada especie animal.

- ✓ El producto registrado esté temporalmente no disponible en el mercado.
- ✓ La dosis, ritmo horario, duración del tratamiento o vía de administración aprobada para un producto registrado, no permita obtener la respuesta esperada.
- ✓ Se haya demostrado que el producto registrado es clínicamente inefectivo cuando se usa de acuerdo con lo señalado en la etiqueta aprobada.

Por otro lado, el médico veterinario al realizar una terapia con un antibacteriano en condiciones distintas a las señaladas en la etiqueta deberá:

- Asignar un período de resguardo adecuado, considerando los Límites Máximos de Residuos (LMR) del mercado al que se enviará el producto.
- Cuando corresponda, solicitar a la industria farmacéutica responsable de la comercialización del antibacteriano, definir mediante estudios de depleción, los períodos de carencia.
- Seleccionar un antibacteriano para el cual exista un método de análisis aceptable para la determinación del residuo y/o su metabolito correspondiente.
- Asegurarse que los productos o subproductos de peces tratados no sean destinados al consumo humano cuando no exista seguridad que los residuos sean menores al LMR establecido.

- Instaurar medidas que aseguren la identificación y trazabilidad de los animales destinados al consumo humano, así como sus productos o subproductos.
- Suspender el uso cuando se generen reacciones adversas locales o sistémicas o cuando no se logre la acción terapéutica esperada.

En el Anexo N°2 se señalan los antibacterianos no registrados para salmónes, los cuales podrían utilizarse bajo la responsabilidad de un médico veterinario (a) y solo si se cumplen las condiciones señaladas.



REGISTRO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO VETERINARIO

PLANTEAMIENTO DE LA OIE

En el Capítulo 6.10 de las “Normas, directrices y resoluciones de la OIE en materia de resistencia a los antimicrobianos y del uso de agentes antimicrobianos” (2020), se señala que las autoridades competentes de los países miembros, tienen la responsabilidad de conceder la licencia de comercialización de los agentes antimicrobianos.

Para esto, deberán establecer e implementar procedimientos de registros legales eficaces que evalúen la calidad, inocuidad, eficacia y efectos adversos en el medio ambiente de los productos que contengan agentes antimicrobianos, alentando a aplicar las directrices establecidas por la Cooperación Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de productos médicos - veterinarios (VICH).

En este Capítulo, además se señala que

“las autoridades competentes deberán llevar a cabo una evaluación de los riesgos y beneficios potenciales que pueda conllevar para los animales y los seres humanos la utilización de agentes antimicrobianos, con especial énfasis en los animales destinados a la producción de alimentos. Esta evaluación deberá centrarse en cada agente antimicrobiano considerado individualmente y no deberán generalizarse los resultados a toda clase de antimicrobianos a la que pertenece el ingrediente activo en cuestión. Se deberán adjuntar instrucciones de uso para todas las especies de destino, las vías de administración, los regímenes de dosificación, los períodos de suspensión y las diferentes duraciones de tratamiento que se proponen.

Así también se señala, que la autoridad competente deberá acelerar el procedimiento de autorización de nuevos agentes antimicrobianos con el fin de responder a una necesidad específica de tratamiento de una enfermedad animal.

Con respecto a la industria farmacéutica veterinaria, es este capítulo se señala que:

- Tiene la responsabilidad de proporcionar toda la información solicitada por la autoridad competente en el momento de solicitar la licencia de comercialización.
- Debe garantizar la calidad de esta información de acuerdo con las disposiciones de las buenas prácticas de fabricación, de laboratorio y clínicas.

- Debe aplicar un programa de farmacovigilancia y, cuando se solicite, proceder a una vigilancia específica de los datos de susceptibilidad y de resistencia de los microorganismos.

REGULACIONES EN EL REGISTRO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO VETERINARIO EN CHILE

A nivel nacional, el Registro de productos farmacéuticos de uso Veterinario está bajo la responsabilidad del Servicio Agrícola Ganadero (SAG), perteneciente al Ministerio de Agricultura. Consiste en un proceso de evaluación de los antecedentes legales y de las propiedades farmacológicas, inmunológicas, toxicológicas, clínicas, terapéuticas y farmacocinéticas de un producto, con el fin de determinar sus características de calidad, eficacia y seguridad, tanto para la especie de destino como para el ser humano y el medio ambiente, de acuerdo a las indicaciones y condiciones de uso propuestas.

Este trámite puede ser solicitado por una persona natural o una empresa farmacéutica establecida en Chile y permite obtener el registro del producto y su venta en el país bajo las condiciones estipuladas en la correspondiente resolución.

El expediente presentado por el solicitante debe contener la información

en conformidad con la guía emanada por el SAG y denominada “Actividades que ejecuta el solicitante para la presentación de un expediente de registro de un producto farmacológico”. Esta guía toma como referencia las directrices establecidas por la Cooperación Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de productos médicos-veterinarios (VICH) tal como lo solicita la OIE.

De acuerdo a esta guía, el contenido del expediente debe incluir información clínica y farmacéutica del producto, las cuales además debería estar a disposición del médico veterinario cuando la solicite. El uso responsable y prudente de un antimicrobiano considera que una terapia antimicrobiana debe realizarse de acuerdo a los antecedentes clínicos entregados por la industria farmacéutica en el momento de solicitar el registro o autorización de venta.

Información clínica. Debe incluir los siguientes aspectos:

- Especie de destino.
- Indicaciones de uso, dosis, frecuencia, duración del tratamiento, vía de administración y modo de empleo.
- Contraindicaciones.
- Efectos adversos y reacciones adversas.
- Advertencias y precauciones especiales de uso.
- Uso en reproductores.
- Interacción con otros productos farmacéuticos.

- Sobredosis.
- Período de resguardo que en el caso de las especies hidrobiológicas debe ser expresado en grados día.
- Precauciones especiales para el operador.

Información farmacéutica. Debe considerar los siguientes aspectos:

- Principales incompatibilidades físicas o químicas con otros productos con los cuales es normalmente diluido, mezclado o coadministrado (incluidas las relacionadas con los alimentos usados como vehículos). En ausencia de estudios específicos se debe señalar el texto “No se han descrito”.
- Período de eficacia (estabilidad), incluyendo información luego de la primera apertura del envase y/o extracción de la primera dosis, según corresponda. En el caso de aquellos productos farmacológicos que son incorporados en el alimento, deben incluir la frase “Utilizar inmediatamente una vez preparados” en caso de que no posea estudios de estabilidad del producto una vez reconstituido, diluido o mezclado.
- Condiciones de almacenamiento, las cuales deben contener la información necesaria para el correcto almacenamiento del producto cerrado y una vez abierto o reconstituido según sea el caso. Se debe indicar rangos de temperatura, condición de luz y humedad en concordancia con el estudio de estabilidad presentado.

En el expediente del registro, además se debe adjuntar información que demuestre:

- La eficacia en la especie de destino.
- Que no presenta riesgos potenciales para la (s) especie (s) de destino.
- Que no presenta riesgos potenciales para el ser humano.
- Que no presenta riesgos potenciales para el medio ambiente.

En las especies hidrobiológicas, en los antecedentes para evaluar la eficacia además de presentarse un resumen del perfil farmacocinético, deben adjuntarse estudios nacionales referidos a la Concentración Mínima Inhibitoria para cada uno de los patógenos contra los cuales está indicado el producto.

Cuando se disponga de antecedentes nacionales o internacionales respecto al desarrollo de resistencia a el (los) principio (s) activo (s), éstos también deben adjuntarse.

Finalmente se deben entregar los antecedentes de los estudios clínicos en condiciones productivas o de campo en la especie de destino, con el fin de confirmar la validez de las condiciones terapéuticas anunciadas en los estudios preclínicos (dosis, vía de administración, pauta horaria, duración del tratamiento propuesto).

En el Anexo N°3 se presentan los antibacterianos registrados para salmones.

VIGILANCIA DE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

PLANTEAMIENTO DE LA OIE

La OIE en el libro sobre “Normas, directrices y resoluciones de la OIE en materia de resistencia a los antibacterianos y del uso de agentes antibacterianos” (2020), se señala que los agentes antibacterianos son medicamentos esenciales para la salud y bienestar del hombre y de los animales. En este libro, la OIE reconoce la necesidad de que la medicina veterinaria tenga acceso a estos medicamentos ya que son esenciales para el tratamiento y control de las enfermedades infecciosas de origen acuático y que la resistencia a los antibacterianos (RAM) constituye una preocupación mundial, ya que tiene repercusiones sobre la salud pública y la sanidad animal.

Las principales causas del aumento de la resistencia bacteriana han sido el uso excesivo e inadecuado de antibacterianos tanto en medicina humana como en medicina veterinaria. Diversas investigaciones demuestran que el cese o disminución en el uso de un

antibacteriano en específico, modifica el balance entre cepas resistentes y susceptibles, disminuyendo lentamente la prevalencia de bacterias resistentes, sin indicar la reversión completa de la condición.

Se hace necesario para la contención de la RAM, un enfoque global combinado con acciones concretas a nivel nacional, abarcando el ámbito político y regulatorio, acciones preventivas y compromiso por parte de los productores y otros protagonistas dentro de la cadena alimentaria, como son Médicos Veterinarios y consumidores. Se trabaja en base a una estrategia conjunta encausada por OMS, FAO y OIE, en un acuerdo de colaboración tripartita desde el año 2010, denominado como “Una salud” o “One Health”. Este enfoque aborda de manera colaborativa e integral la interfaz animal-hombre a escala mundial, brindando apoyo sostenible y sólido en la prevención coordinada de las enfermedades que repercuten sobre la salud pública y animal, siendo una prioridad el combate de la resistencia antimicrobiana (OIE, 2020). En este sentido la OMS y la OIE en conjunto han realizado una lista de antibióticos clasificándolos según su importancia (ver anexo N°4).

En relación a la vigilancia de la resistencia antibacteriana, la OIE en el Artículo 6.4.2 del libro mencionado, señala que las autoridades competentes de los países miembros, deberán llevar a cabo programas de vigilancia y seguimiento de la resistencia a los agentes antibacterianos. Los resultados

de estos programas deberán compartirse a nivel regional e internacional, con el fin de maximizar la comprensión de los riesgos mundiales para la sanidad de los animales acuáticos y la salud humana. La publicación de estos datos y su interpretación son importantes para garantizar el máximo de transparencia a nivel internacional y para permitir que todas las partes interesadas puedan evaluar las tendencias y llevar a cabo un análisis del riesgo.

Diseño de programas de vigilancia y seguimiento para la susceptibilidad a los agentes antibacterianos de los microorganismos que infectan animales acuáticos.

Una de las principales consideraciones para el diseño de los programas de vigilancia en la acuicultura es la falta de métodos de prueba de agentes antibacterianos normalizados y validados para un número significativo de especies de bacterias de importancia para los animales acuáticos. Se deberán emplear métodos validados cuando estén disponibles. En el caso de pruebas realizadas en especies de bacterias cuyos métodos estándar no se hayan desarrollado totalmente, se deberán suministrar los detalles completos de los métodos utilizados. En estos programas de vigilancia se deberán incluir:

→ **Selección de los microorganismos:** Se deberá realizar un seguimiento regular de los aislados bacterianos obtenidos de los laboratorios de diagnóstico. Estos aislados deberán haberse identificado como agentes causales primarios de enfermedad. Es

importante que los programas de vigilancia se centren en microorganismos asociados con infecciones comúnmente recurrentes en el área.

→ **Métodos utilizados para analizar la susceptibilidad de los microorganismos a antibacterianos:** Siempre se deberán usar protocolos normalizados internacionalmente y validados para el estudio de susceptibilidad en microorganismos aislados desde animales acuáticos.

→ **Requisitos para los laboratorios que participan en el seguimiento de la vigilancia:** Los laboratorios que realizan el seguimiento regional o nacional de la resistencia deberán tener suficiente capacidad y experiencia para cumplir con todos los requisitos de control de calidad de los protocolos de pruebas normalizadas y deberán participar en pruebas interlaboratorio.

→ **Elección de los agentes antibacterianos:** En las pruebas de sensibilidad, deberán incluirse todas las clases de agentes antibacterianos representativos utilizados para tratar enfermedades en especies de animales acuáticos.

→ **Notificación de los resultados:** Los resultados deberán publicarse y ponerse a disposición de las partes interesadas. Siempre se deben notificar los datos básicos y los criterios de interpretación utilizados.

- *Vigilancia y seguimiento para propósitos epidemiológicos*: En este caso es preferible el uso de valores de corte epidemiológicos que se basan en las distribuciones de la concentración mínima inhibitoria o CIM o en los diámetros de la zona de inhibición de las especies específicas de bacterias en pruebas. Las interpretaciones se informan cómo tipo silvestre o tipo no silvestre. Si los valores se informan por la aplicación de los puntos de quiebre clínicos, se debe informar como sensible, intermedio y resistente.
- *Vigilancia y seguimiento para propósitos clínicos*: La aplicación de los puntos de quiebre clínicos puede ser apropiada cuando el objetivo del programa es suministrar información que facilite el uso prudente, incluyendo orientaciones para profesionales a la hora de prescribir agentes antibacterianos en animales acuáticos.

El uso de puntos de quiebre clínicos permite identificar microorganismos que es poco probable que respondan a concentraciones *in vivo* del antibacteriano lograda a través de un régimen terapéutico estándar. Por esta razón, siempre que sea posible, se deberán coleccionar y notificar los datos que asocien la susceptibilidad *in vitro* de los aislados con los resultados clínicos de los tratamientos bajo regímenes de dosis y condiciones ambientales específicas.

Se podrá obtener información útil con respecto a la aplicación de los puntos de quiebre clínicos en situaciones en las que se notifica un fracaso terapéutico.

VIGILANCIA DE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA A NIVEL NACIONAL

En Chile, en el año 2017 se inició el Programa de Vigilancia de la Resistencia Bacteriana en la Salmonicultura a cargo de Departamento de Salud Hidrobiológica del Instituto Fomento Pesquero (IFOP) financiado por el Ministerio de Economía y participando activamente en su desarrollo como contraparte técnica, la Subsecretaría de Pesca y Acuicultura.

El programa tiene como eje central evaluar la susceptibilidad de aislados de *Piscirickettsia salmonis*, frente a florfenicol y oxitetraciclina, que son los antibacterianos mayormente utilizados en la industria. Como parte del programa, se estandarizó el método de microdilución en caldo para determinar la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) de los antibióticos mencionados.

Con el fin de ir observando los cambios de sensibilidad bacteriana en el tiempo, uno de los objetivos específicos del programa fue determinar los puntos de quiebre epidemiológico (ECOFFs) de los antibióticos mencionados.

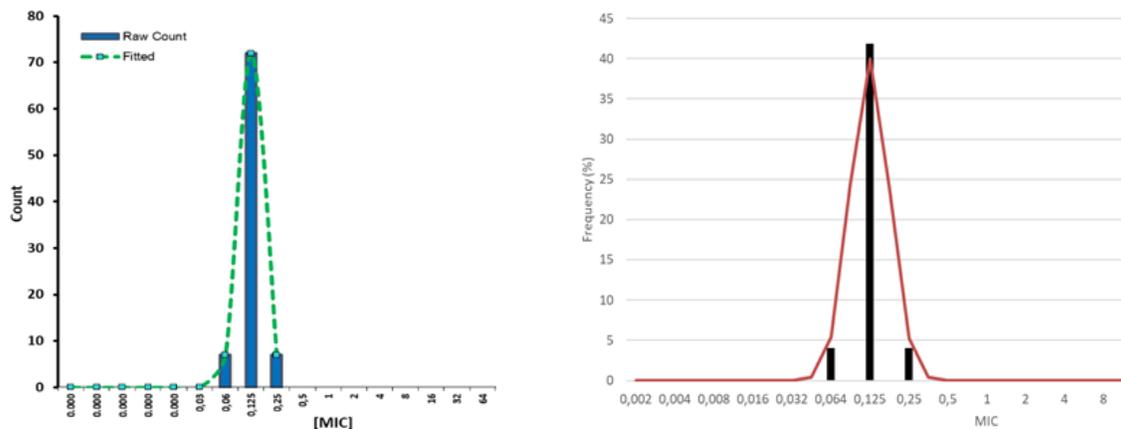


Figura N°2. Distribución de los valores de Concentración Inhibitoria Mínima de 87 cepas de *Piscirickettsia salmonis* frente al florfenicol.

De acuerdo a los resultados del IFOP, el ECOFF para florfenicol y oxitetraciclina frente a *P. salmonis* es $\leq 0,25$ ug/ml y $\leq 0,5$ ug/ml respectivamente.

Resultados similares fueron obtenidos en el proyecto denominado “Optimización de los esquemas terapéuticos de florfenicol y oxitetraciclina administrado a través de los alimentos en la etapa final del ciclo productivo en mar” financiado por el Programa para la Gestión Sanitaria en la Acuicultura a través del Fondo de Inversión Estratégica (FIE).

En este proyecto se determinó la CMI

de florfenicol y oxitetraciclina frente a 86 aislados de *P. salmonis* provenientes de diferentes centros de cultivo y zonas geográficas. Los resultados se señalan en las figuras N° 2 y 3, en las cuales visualmente se observa la CMI más baja y más alta que presentó la población salvaje (*wild-type*, sigla en inglés) y un solo pico en el rango de las concentraciones estudiadas. Los ECOFFs definidos visualmente para ambos antibióticos coinciden al aplicar el programa estadístico ECOFFinder, tal como lo recomienda el EUCAST (European Committee on antimicrobial susceptibility testing).

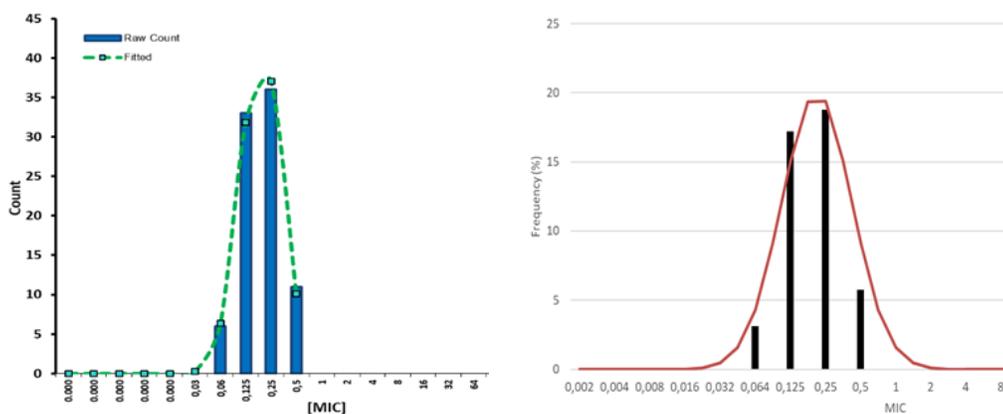


Figura N°3. Distribución de los valores de Concentración Inhibitoria Mínima de 87 cepas de *Piscirickettsia salmonis* frente a oxitetraciclina.

RECOMENDACIONES PARA EL USO PRUDENTE DE FLORFENICOL Y OXITETRACICLINA EN EL TRATAMIENTO DE LA PISCIRICKETTSIOSIS

La piscirickettsiosis es la principal patología de origen bacteriano que afecta a los salmónidos en Chile. Es causante de las mayores mortalidades dentro de las enfermedades bacterianas, afectando principalmente la etapa final del ciclo productivo en agua de mar. Esta enfermedad justifica cerca del 90% de los antibacterianos utilizados por la industria salmonera a nivel nacional. Las vacunas existentes frente a este patógeno no han logrado la eficacia esperada, enfrentándose a la necesidad de utilizar terapias con antibacterianos.

Florfenicol y oxitetraciclina son los antibacterianos de primera línea de elección debido a sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas. Ambos son liposolubles con un alto Vda, alcanzando concentraciones

terapéuticamente efectivas en diferentes órganos y tejidos. Actúan frente a bacterias Gram negativas de ubicación intracelular.

Dentro de este contexto y con el fin de reducir el uso de antibacterianos a nivel nacional, el Laboratorio de Farmacología Veterinaria (FARMAVET) de la Universidad de Chile, en el año 2017 se adjudicó un proyecto denominado "Optimización de los esquemas terapéuticos de oxitetraciclina y florfenicol a través de los alimentos en los centros de cultivo de salmones en la etapa final del ciclo productivo en mar".

Este proyecto fue solicitado por SERNAPESCA a través del "Programa para la gestión sanitaria en acuicultura" con financiamiento del Fondo de Investigación Estratégica (FIE).

Los objetivos específicos del proyecto mencionado fueron los siguientes:

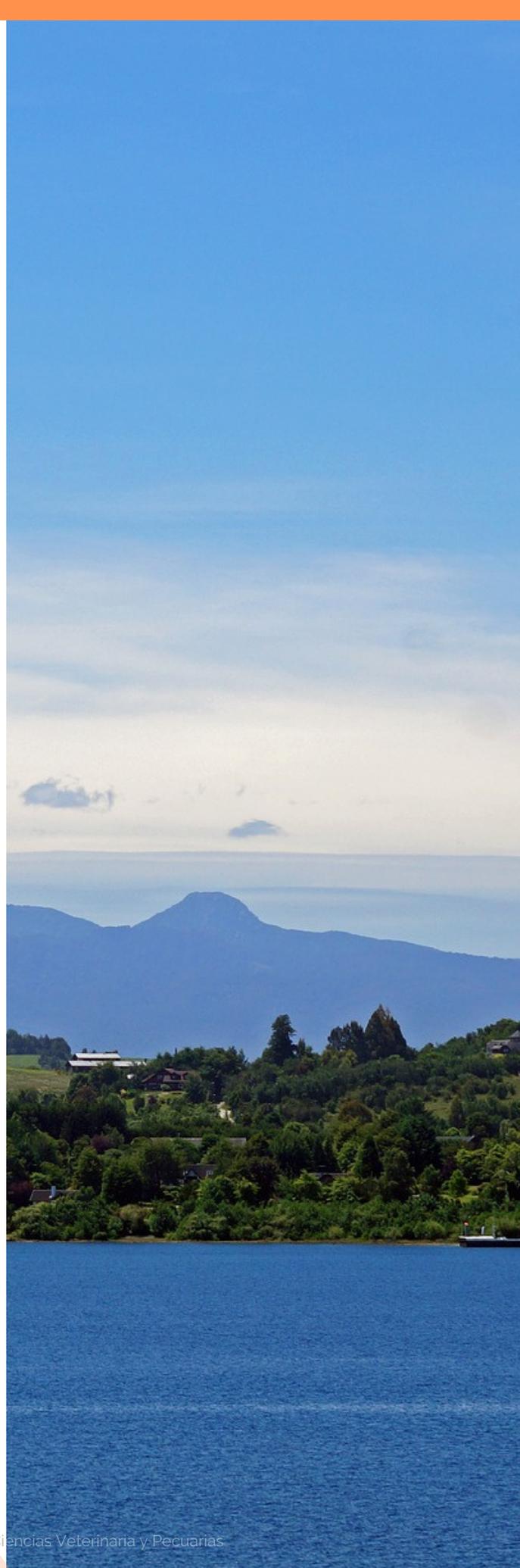
- Identificar las dosis óptimas de oxitetraciclina y florfenicol para las diferentes formas de administración del alimento medicado a través de los índices PK/PD en peces clínicamente sanos.
- Identificar los esquemas terapéuticos más adecuados de oxitetraciclina y florfenicol en peces desafiados con *P. salmonis* en condiciones controladas, evaluando la eficacia clínica a través del diagnóstico por PCR, % de la mortalidad y sintomatología clínica.

- Evaluar en condiciones de campo la efectividad de los esquemas terapéuticos con antibióticos frente a Piscirickettsiosis, que actualmente se utilizan en Chile.
- Identificar y evaluar en condiciones de campo las variables ambientales, climáticas y sanitario-productivas que determinen el esquema terapéutico instaurado por el Médico Veterinario.
- Proponer recomendaciones prácticas para optimizar el uso de antibióticos contra Piscirickettsiosis.

De los resultados del proyecto y con el fin de fomentar el uso prudente de los antibacterianos señalados surgieron las siguientes recomendaciones:

- ✓ Cuando los aislados de *P. salmonis* provenientes de un brote tienen una CMI \geq a 0,5 $\mu\text{g/ml}$ frente a oxitetraciclina, este antibacteriano no debería administrarse con el alimento, debido a la baja biodisponibilidad vía oral.
- ✓ La dosis recomendada de florfenicol administrado a través del alimento es de 10 mg/kg p.v. siempre que los aislados de un brote tengan una CMI \leq a 0,5 $\mu\text{g/mL}$.
- ✓ Iniciar la terapia antibacteriana frente a un diagnóstico precoz de piscirickettsiosis, con el fin de que no se vea afectada la ingesta diaria de alimento (SFR).
- ✓ Mantener un programa de vigilancia sanitaria que permita diagnosticar precozmente el cuadro clínico de piscirickettsiosis, el cual debe intensificarse en frecuencia durante periodos de mayor riesgo para la presentación de la enfermedad (primavera/verano).
- ✓ El diagnóstico mediante necropsia y/o de laboratorio en peces de la mortalidad o moribundos orillados, es una herramienta simple y rápida de diagnóstico temprano.
- ✓ Favorecer la logística que permite disponer de forma temprana del alimento medicado.
- ✓ Considerar el raleo o extracción de peces moribundos orillados previo, durante y posterior al tratamiento terapéutico con la finalidad de eliminar peces con poca posibilidad de sobrevivir y/o respuesta terapéutica favorable.
- ✓ Preferir la vía inyectable en lo posible empleando oxitetraciclina en vez de florfenicol.
- ✓ Preferir tratar al centro completo y alimentar con microraciones cuando se emplea florfenicol.
- ✓ Definir una estrategia empresa con estructuras formales de decisión que incorpore el seguimiento y evaluación económica de una adecuada terapia antibacteriana.

- ✓ Incorporar indicadores para la gestión de las empresas y de SERNAPESCA que permitan disminuir el uso de antibacterianos. Estos podrían ser el número de tratamientos por ciclo, índice de consumo de antibióticos y mortalidad acumulada.



BIBLIOGRAFÍA

AUSTIN B, AUSTIN DA. 2007. Bacterial fish pathogens: disease in farmed and wild fish. 4th ed. United Kingdom: Praxis. p. 207-217.

AVENDAÑO-HERRERA R, GHERARDELLI V, OLMOS P, GODOY MG, HEISINGER A, & FERNÁNDEZ J. 2011. Flavobacterium columnare associated with mortality of salmonids farmed in Chile: A case report of two outbreaks. Bulletin of the European Association of Fish Pathologists, 31(1), 36-44.

CHILE. MINISTERIO DE AGRICULTURA. 2017. Reglamento de productos farmacéuticos de uso exclusivamente veterinario; versión consolidada del Decreto N°25 del 2005, incorpora las modificaciones introducidas por los Decretos N°24 del 2011 y N°42 del 2016. Mayo 2017. 52p.

CHILE. MINISTERIO DE AGRICULTURA. 2008. Resolución 2.361, Fija estándares por actividades relacionadas con el registro y control nacional de productos farmacéuticos de uso exclusivamente veterinario, y deja sin efecto resolución exenta N°3.686 de 1996. Mayo 2008.

CHILE. MINISTERIO DE AGRICULTURA. 2017. Resolución 6.801, Establece requisitos para el registro, comercialización y uso de antimicrobianos. Noviembre 2017.

CHILE. MINISTERIO DE AGRICULTURA. 2005. Decreto N°25, Aprueba reglamento de productos farmacéuticos de uso exclusivamente veterinario. Octubre 2005.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL (OIE). 22a ed. 2019. Código Sanitario para los Animales Acuáticos.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL (OIE). 2020. Informe anual de la OIE sobre agentes antimicrobianos destinados a ser utilizados en los animales. 12 rue de Prony 75017 París, Francia. www.oie.int • oie@oie.int.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL (OIE). 2a ed. 2020. Normas, directrices y resolución de la OIE en materia de resistencia a los antimicrobianos y del uso de agentes antimicrobianos.

ELLIOTT, D.G., APPLGATE, L.J., MURRAY, A.L., PURCELL, M.K. & MCKIBBEN, C.L. 2013. Bench-top validation testing of selected immunological and molecular Renibacterium salmoninarum diagnostic assays by comparison with quantitative bacteriological culture. J Fish Dis, 36: 779-809.

ELLIOTT, D.G., APPLGATE, L.J., MURRAY, A.L., PURCELL, M.K. & MCKIBBEN, C.L. 2013. Bench-top validation testing of selected immunological and molecular Renibacterium salmoninarum diagnostic assays by comparison with quantitative bacteriological culture. J Fish Dis, 36: 779-809.

ELLIOTT, D.G. 2017. Chapter 21. Renibacterium salmoninarum. In Fish Viruses and Bacteria: Pathobiology and Protection (P.T.K Woo and R.C. Cipriano, eds.), pp. 376. CABI, U.K. ISBN 1780647786 / 9781780647784.

ENRIQUEZ R.; SHAFER, W; ALVARADO, V.; MONRAS, M. 1989. Enfermedades bacterianas en peces y sus técnicas diagnósticas. En: Curso de postgrado. Facultad Ciencias Veterinarias. Universidad Austral de Chile. Valdivia. Chile. p: 10-32.

FRYER, ET AL. 1981. Annual Review of Microbiology 1981 35:1, 273-298.

O'BRIEN D, MOONEY J, RYAN D, POWELL E, HINEY M, SMITH PR. POWELL R. 1994. Detección de *Aeromonas salmonicida*, agente causal de la furunculosis en salmónidos, a partir del efluente del tanque de smolts de salmón del Atlántico criados en criadero. Appl Environ Microbiol. 60 : 3874–3877.

SAG. 2002. Guía para la realización de estudios de campo destinados a medir la eficacia de productos farmacéuticos de uso veterinario en el control de la mosca de los cuernos adulta (*Haematobia irritans*). [en línea]. GPU F-002. Vers. 3. <https://www.sag.gob.cl/sites/default/files/guia_mosca_cuernos.PDF > [Consulta: 28-10-2020].

SAG. 2013. Estudios de depleción de residuos de productos farmacológicos. [Diapositivas] Santiago, Chile. 44 diap. color.

SAG. 2020. Guía Actividades que ejecuta el solicitante para la presentación de un expediente de registro de un producto farmacológico. [en línea]. Guía Farmacológicos. Vers 6. <https://www.sag.gob.cl/sites/default/files/guia_registro_prod_farmacologicos_v06_6-4-2020.pdf> [Consulta: 28-10-2020].

SAG. 2020. Registro de productos farmacéuticos de uso veterinario. [en línea]. Solicitud de Registro de Productos Farmacéuticos de Uso Veterinario. <<https://www.sag.gob.cl/ambitos-de-accion/registro-de-productos-farmacologicos-de-uso-veterinario>> [Consulta: 28-10-2020].

SAG. 2011. Registro y control de medicamentos veterinarios. [en línea]. <https://www.colegioveterinario.cl/adjuntosNoticias/control_medicamentos_uso_veterinario.pdf> [Consulta: 28-10-2020].

SERNAPESCA. 2020. Informe sanitario de salmonicultura en centros marinos año 2019.

SMITH, P; LARENAS, J; VERA, P. ET AL. 2001. Principales enfermedades de los peces salmonídeos cultivados en Chile. Monografías de Medicina Veterinaria, Vol.21(2). https://web.uchile.cl/vignette/monografiasveterinaria/monografiasveterinaria.uchile.cl/CDA/mon_vet_seccion/0,1419,SCID%253D8243%2526ISID%253D425,00.html.

SMITH, P.A.; ROJAS, M.E.; GUAJARDO, A.; CONTRERAS, J.; MORALES, M.A.; LARENAS, J. 2004. Experimental infection of coho salmon *Oncorhynchus kisutch* by exposure of skin, gills and intestine with *Piscirickettsia salmonis*. Diseases of Aquatic Organism 61:53-57.

TORANZO, A E., MAGARIÑOS, B., ROMALDE, J L. 2005. A review of the main bacterial fish diseases in mariculture systems, Aquaculture, Volume 246, Issues 1–4, Pages 37-61, ISSN 0044-8486, <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2005.01.002>

ANEXOS

Anexo N°1. Límites Máximos Residuales de los antibacterianos definidos a nivel nacional y otros países.

Producto farmacéutico	Chile** (µg/kg)	Unión Europea (µg/kg)	Japón (µg/kg)	Unión Económica Euroasiática (µg/kg)	China (µg/kg)
Ácido oxolínico	100	100	100	100	300
Amoxicilina	50	50	50	50	50
Ampicilina	50	50	50	50	50
Bencilpenicilina	50	50	-	50	50
Colistina	150	150	-	150	-
Danofloxacino	-	100	-	100	100
Doxiciclina	-	100	-	-	-
Eritromicina	200	200	200	200	200
Espectinomicina	-	300	-	300	-
Espiramicina	-	-	200	-	-
Flavofosfolipol	-	-	-	700	-
Florfenicol (suma de Florfenicol y Florfenicol - amina)	1000	1000	1000	1000	1000
Flumequina Trucha	500	-	-	-	-
Flumequina otros salmónidos	600	600	600	600	500
Fluoroquinolonas					
• Suma de Ciprofloxacino y Enrofloxacin	-	100	-	-	100
• Suma de Ciprofloxacino, Enrofloxacin, Pefloxacin, Ofloxacin y Norfloxacino	-	-	-	100	-
Lincomicina	-	100	-	100	-
Neomicina	-	500	500	500	-
Sulfonamidas	100	100	100	100	100
Tetraciclinas					
• Oxitetraciclina	200	-	200	-	-
• Suma de Clortetraciclina y su 4-epímero	-	100	-	-	-
• Suma de Oxitetraciclina y su 4-epímero	-	100	-	-	-
• Suma de Tetraciclina y su 4-epímero	-	100	-	-	-
• Suma de Clortetraciclina, Oxitetraciclina, Tetraciclina y respectivos 4-epímeros	-	-	-	10	100
Tilmicosina	-	50	-	50	-
Tilosina	-	100	-	100	-
Trimetropim	-	50	80	50	50

Anexo N°2. Antibacterianos no registrados para salmones en Chile.

Número de PMV emitidas de Antimicrobianos en peces de acuerdo a su condición de registro

Principio activo	Registrados	Extra etiqueta
Florfenicol	59	0
Oxitetraciclina	0	52
Oxitetraciclina	6	0
Florfenicol	0	2
Oxitetraciclina	27	0
Flumequina	28	0
Oxitetraciclina	0	252
Florfenicol	12	0
Oxitetraciclina	0	2
Oxitetraciclina	21	0
Florfenicol	0	36
Amoxicilina	0	1
Florfenicol	0	1
Florfenicol	1016	0
Florfenicol	685	0
Florfenicol	380	0
Oxitetraciclina	0	51
Florfenicol	400	0
Oxietraciclina	0	3
Florfenicol	0	13
Florfenicol	0	62
Oxietraciclina	264	0
Florfenicol	203	0
Florfenicol	29	0
Florfenicol	4	0
Total	3134	475

Nota: Se considera las PMV emitidas desde Octubre 2017 a noviembre 2020, en el sistema online.

Tabla resumen antimicrobianos indicados en la PMV en forma extraetiqueta por principio activo.

Principio activo	Registrados	Extra etiqueta	Total	% uso extra etiqueta
Amoxicilina	0	1	1	100
Flumequina	28	0	28	0
Oxitetraciclina	318	360	678	53,1
Florfenicol	2788	114	2902	3,9
Total	3134	475	3609	13,2

Nota: Se considera las PMV emitidas desde octubre 2017 a noviembre 2020, en el sistema online

Anexo N°3. Antibacterianos registrados para salmones en Chile.

Nombre genérico	Registro	Principios activos	Nombre comercial	Forma farmacéutica	Importador o registrante	Especies	Periodo de resguardo	Presentaciones	Dosis
Acido Oxolinico 80%	481	Acido Oxolinico	Bandrol 80%	Polvo / oral	VETERQUÍMICA S.A.	Salmónidos	450 grados días	Bolsa de polietileno de alta densidad en cajas, conteniendo 1, 5, 10, 20 y 25 kgs.	10 mg/kg/pv día por 10 días.
Amoxicilina trihidrato 50%	121	Amoxicilina trihidrato	Amox-Feed 50%	Polvo / oral	VETERQUÍMICA S.A.	Salmónidos	300 grados días	Bolsa de polietileno con 1, 5, 10, 20 y 25 kg, contenidas en caja o bolsa de papel.	70,4 mg/kg/pv día por 10 días
Doxiciclina 5 %	2439	Doxiciclina hidrato	Bactkiller 5 %	Solución inyectable	CENTROVET LTDA.	Salmónidos	1.020 grados días	Estuche conteniendo un frasco de 100 mL o 250 mL de producto.	25 mg/kg/pv día
Eritromicina 80%	616	Eritromicina ticiannato	Eritrofeed 80%	Polvo / oral	VETERQUÍMICA S.A.	Salmónidos	500 grados días	Bolsa de polietileno con 1, 5, 10, 20 y 25 kg, contenidas en caja o bolsa de cartón.	92,5 mg/kg/pv día por 21 días
Eritromicina 50%	1402	Eritromicina ticiannato	Veitromic 50%	Polvo / oral	CENTROVET LTDA.	Salmónidos	500 grados días	Caja de cartón con bolsa conteniendo 10 kilos del producto.	75-100 mg/kg/pv día por 14 a 21 días
Florfenicol 50%	1193	Florfenicol	Aquafeed 50%	Polvo / oral	INTERVET CHILE LTDA.	Salmónidos	200 grados días		10 mg/kg/pv día por 10 días
Florfenicol 50%	1556	Florfenicol	Veterin 50%	Polvo / oral	CENTROVET LTDA.	Aves (Pollos) Salmónidos Cerdo	Salmónidos: 300 grados días	Caja de cartón impresa con bolsa interior plástica de polietileno de baja densidad, etiquetada, conteniendo 10 kg de producto. Frasco de polietileno de alta densidad con tapa rosca y sello de inducción, etiquetado, conteniendo 500 g y 1000 g de producto.	10 mg/kg/pv día por 10 días
Florfenicol 50%	1598	Florfenicol	FF - 50	Polvo / oral	FARMACOLOGÍA EN AQUACULTURA VETERINARIA FAV S.A.	Salmónidos	300 grados días	Tambor modelo A con etiqueta impresa exterior conteniendo bolsa de polietileno de 2, 10 y 20 Kg. Caja de cartón corrugado con etiqueta impresa descriptiva en su exterior, conteniendo en su interior bolsa de polietileno con 2 o 10 kg de producto. Caja de cartón corrugado con etiqueta impresa descriptiva en su exterior, conteniendo en su interior 2 bolsas de polietileno con 10 kg de producto cada una.	10 mg/kg/pv día por 10 días
Florfenicol 50%	1769	Florfenicol	Dufosan 50%	Polvo / oral	VETERQUÍMICA S.A.	Salmónidos	300 grados días	Bolsa de papel, conteniendo una bolsa con 1 Kg. Caja de cartón conteniendo una bolsa con 5 o 20 Kg de producto. Caja de cartón conteniendo 30 bolsas de plástico con 650 g de producto cada una.	10 mg/kg/pv día por 10 días
Florfenicol 50%	1811	Florfenicol	Florfenicol 50%	Polvo / oral	EUROPHARMA CHILE S.A.	Salmónidos Cerdo	Carne: 30 días Salmones: 200 grados días	Sacos, envases plástico o cuñetes con 250, 500 g, 1, 5, 10, 15, 20, 25 kg.	10 mg/kg/pv día por 10 días
Florfenicol 50%	2264	Florfenicol	Dufosan L 50	Solución oral	VETERQUÍMICA S.A.	Salmónidos	100 grados días	Frasco conteniendo 1, 5, 20 o 60 L de producto.	10 mg/kg/pv día por 10 días
Florfenicol 10%	2358	Florfenicol	Dufosan 10%	Solución inyectable	VETERQUÍMICA S.A.	Salmónidos	230 grados días	Estuche de cartulina impresa con uno o dos frascos de vidrio ámbar tipo II, con etiqueta impresa, sellado con tapón de goma tipo I y precinto o sello de aluminio, conteniendo 100 o 250 mL de producto.	30 mg/kg/pv/día (dosis única)
Florfenicol 10%	2364	Florfenicol	Veterin 10%	Solución inyectable	CENTROVET LTDA.	Salmónidos	222 grados días	Estuche conteniendo 1 frasco de 100 mL o 250 mL de producto.	20 mg/kg/pv/día (dosis única)
Florfenicol 80%	2452	Florfenicol	Veterin 80%	Polvo / oral	CENTROVET LTDA.	Salmónidos	300 grados días	Frasco conteniendo 0,5 y 1 kg de producto. Caja impresa con una bolsa conteniendo 10 kg de producto.	10 mg/kg/pv día por 10 días

Nombre genérico	Registro	Principios activos	Nombre comercial	Forma farmacéutica	Importador o registrante	Especies	Periodo de resguardo	Presentaciones	Dosis
Flofenicol 50%	2408	Flofenicol	Ateflor	Polvo / oral	ALTA TECNOLOGÍA VETERINARIA S.A.	Salmónidos	300 grados días	Caja con 2 bolsas conteniendo 10 kilos cada una.	10 mg/kg/pv día por 10 días
Flumequina 80%	478	Flumequina	Flox-Feed 80%	Polvo / oral	VETERQUÍMICA S.A.	Salmónidos	300 grados días	Bolsa de polietileno de alta densidad en cajas, conteniendo 1, 5, 10, 20 y 25 kg.	10 mg/kg/pv día por 10 días
Flumequina 80%	645	Flumequina	Flumepren 80	Polvo / oral	CENTROVET LTDA.	Salmónidos	300 grados días	Caja de cartón conteniendo una bolsa de 10 kilos.	12 a 30 mg/kg/pv día por 10 a 15 días
Flumequina 10%	79	Flumequina	Flumepren 10	Polvo / oral	CENTROVET LTDA.	Aves (Pollos) Bovino Caprino Conejo Salmónidos Cerdo	Salmónidos: 300 grados días	Cajas de 1 Kg conteniendo 10 bolsas de 100 g - cajas de 5 Kg conteniendo 5 bolsas de 1 Kg y tambor de 10 Kg. Incluye inserto.	12 a 30 mg/kg/pv día por 10 a 15 días
Flumequina 10%	93	Flumequina	Sol-Flox 10%	Solución para inmersión	VETERQUÍMICA S.A.	Salmónidos	500 grados días	Frasco plástico, con tapa negra con sello con etiqueta impresa autoadhesiva conteniendo 1 litro de producto. Bidón plástico con tapa negra con sello con etiqueta impresa autoadhesiva, conteniendo 5, 10 o 20 litros de producto.	100 ml por cada 1000 litros de agua
Oxitetraciclina 50%	149	Oxitetraciclina dihidrato	Terrivet 50%	Polvo / oral	VETERQUÍMICA S.A.	Salmónidos	600 grados días	Saco etiquetado conteniendo 25 Kg.	75mg/kg/pv día por 15 días
Oxitetraciclina 80%	1380	Oxitetraciclina	Zanil 80%	Polvo / oral	CENTROVET LTDA.	Salmónidos Pollos Broiler	Salmónidos: 600 grados días Broiler: 7 días (carne). No usar en aves de postura	Frasco plástico etiquetado con 1 kg de producto. Caja de cartón impresa o etiquetada, con bolsa interior impresa o etiquetada, con bolsa interior inflaminada etiquetada con 10 kg de producto.	75 mg base/kg de pv por 10 días
Oxitetraciclina clorhidrato 20%	2252	Oxitetraciclina clorhidrato	Terrivet F200	Suspensión inyectable	VETERQUÍMICA S.A.	Salmónidos	1.060 grados días	Estuche de cartulina impresa con 1 frasco conteniendo 100 o 250 mL.	20 mg/kg/pv (dosis única)
Oxitetraciclina 5%	2365	Oxitetraciclina	Zanil 5%	Solución inyectable	CENTROVET LTDA.	Salmónidos	1.256 grados días	Frasco conteniendo 100 mL o 250 mL de producto, incluido en estuche.	30 mg/kg/pv (dosis única)
Oxitetraciclina 80%	485	Oxitetraciclina dihidrato	Terrivet 80%	Polvo / oral	VETERQUÍMICA S.A.	Salmónidos	600 grados días	Bolsa de polietileno con 1, 5, 10, 20 y 25 kg, contenidas en caja o bolsa de papel. Caja de cartón con 8 bolsas de 2 kg de producto.	75 mg/kg/pv día por 15 días

Anexo N°4. Clasificación de los antibióticos para salmones según criterios de la OMS/OIE.

Criterios para la clasificación para los antibióticos según OMS/OIE	Definición de los criterios	Clasificación de los antibióticos, según criterios OMS/OIE	Número de criterios que cumplen los antibióticos	Antibióticos registrados para su uso en peces, según clasificación OMS/OIE
Criterio 1:	La clase de antibiótico es la única o una de las pocas terapias disponibles, para tratar infecciones bacterianas graves en humanos.	Antibióticos Críticamente importantes	Cumplen los criterios 1 y 2	Familia de los Macrólidos: Eritromicina. Familias de las Penicilinas o amino penicilinas: Amoxicilina.
Criterio 2:	La clase de antibióticos se usa para tratar infecciones en personas causado por: (a) bacterias que pueden transmitirse a los humanos de fuentes no humanas, o (b) bacterias que pueden adquirir genes de resistencia de fuentes no humanas.	Antibióticos Altamente importantes	Cumplen el criterio 1 o el criterio 2	Familia de los Amfenicoles: Florfenicol. Familia de las Tetraciclinas: Doxiciclina y Oxitetraciclina.
		Antibióticos importantes	No cumplen ni el criterio 1 ni el criterio 2	Familia de las Quinolonas de 1 era generación como: Flumequina y Ácido Oxolinico.



SERNAPESCA

Ministerio de
Economía Fomento y
Turismo

Gobierno de Chile



F a c u l t a d

favet

Ciencias Veterinarias y Pecuarias
Universidad de Chile

MANUAL DE
BUENAS PRÁCTICAS
EN EL USO DE
ANTIMICROBIANOS
EN SALMONICULTURA
CHILENA

4ta EDICIÓN 2021