



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

“REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA  
RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN  
PATÓGENOS FRECUENTES DE  
SALMÓNIDOS DE CRIANZA  
INTENSIVA”

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE  
MAESTRA EN SANIDAD ACUÍCOLA

GABRIELA ALEXANDRA TUESTA REYNA

LIMA - PERÚ

2023



**ASESOR**

Dr. Mg. MV. Marcos Enrique Serrano Martínez

**CO-ASESOR**

Dr. MV. Luis Antonio Llano Albornoz

**JURADO DE TESIS**

MG. LUIS MIGUEL JARA SALAZAR

PRESIDENTE

MG. CESAR ABEL BURGA CISTERNA

VOCAL

MG. CLARISA ELIZABETH HINOSTROZA MEZA

SECRETARIA

**DEDICATORIA.**

A Layka, quien compartió 15 años de  
su vida conmigo para finalmente  
trascender el año pasado.

## **AGRADECIMIENTOS.**

En primer lugar, debo agradecer a mi estimado co-asesor de tesis, el Dr. Luis Llanco. Sin su asistencia, conocimientos y experiencia, este trabajo nunca se habría realizado.

Asimismo, agradezco a mi asesor el Dr. Enrique Serrano y a los Dres. César Burga y Luis Jara, por su gran apoyo y guía para realizar un mejor trabajo de investigación.

A mis padres, familiares y amigos, quienes me acompañaron de muchas formas en el proceso de desarrollo de esta tesis. Su apoyo y confianza en mí han sido una fuente de fortaleza y motivación.

Finalmente, pero no menos importante, a Rosario Lapa, por ser la mejor mediadora y apoyar, no solo a mí, sino a todos los participantes de la maestría.

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO.**

La realización de esta tesis para optar el grado de Magister en Sanidad Acuícola ha sido posible gracias al apoyo financiero brindado al Programa de Maestría en Sanidad Acuícola de la Universidad Peruana Cayetano Heredia subvencionado por CienciActiva - CONCYTEC, Convenio de Gestión N° 230-2015- FONDECYT-DE-PROMOCION 3.

# REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN PATÓGENOS FRECUENTES DE SALMÓNIDOS DE CRIANZA INTENSIVA

## INFORME DE ORIGINALIDAD



## FUENTES PRIMARIAS

1	Submitted to University of Glasgow Trabajo del estudiante	<1 %
2	ouci.dntb.gov.ua Fuente de Internet	<1 %
3	ppgpsa.ifc.edu.br Fuente de Internet	<1 %
4	Submitted to Flinders University Trabajo del estudiante	<1 %
5	Submitted to Hong Kong Baptist University Trabajo del estudiante	<1 %
6	afspubs.onlinelibrary.wiley.com Fuente de Internet	<1 %
7	www.tridge.com Fuente de Internet	<1 %
8	koreascience.kr Fuente de Internet	<1 %

## TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN

ABSTRACT

I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. MARCO TEÓRICO.....	2
2.1. Importancia de la acuicultura en el mundo .....	2
2.2. Características biológicas de los salmónidos .....	2
2.3. Cultivo de salmónidos .....	3
2.4. Enfermedades frecuentes.....	6
2.4.1. Flavobacteriosis .....	6
2.4.2. Enfermedad entérica de boca roja .....	6
2.4.3. Furunculosis .....	6
2.5. Antimicrobianos más frecuentes en salmonicultura .....	8
2.5.1. Oxitetraciclina.....	9
2.5.1. Florfenicol .....	10
2.6. Abuso de antimicrobianos y sus consecuencias.....	10
2.6.1. Mecanismos de resistencia en patógenos .....	10
2.6.2. Resistencia antimicrobiana en salud pública .....	12
2.6.3. Residuos de antibióticos .....	12

2.7. Resistencia antimicrobiana en industria de cultivo de salmónidos .....	13
III. JUSTIFICACIÓN.....	15
IV. OBJETIVOS.....	16
4.1. Objetivo general.....	16
4.2. Objetivos específicos .....	16
V. METODOLOGÍA .....	17
5.1. Tipo de estudio .....	17
5.2. Fuentes de información.....	17
5.3. Criterios de elegibilidad.....	17
5.4. Estrategia de búsqueda .....	18
5.5. Recopilación de datos .....	19
5.6. Análisis de datos .....	20
5.7. Consideraciones éticas.....	21
VI. RESULTADOS .....	22
6.1. <i>Flavobacterium psychrophilum</i> .....	23
6.2. <i>Yersinia ruckeri</i> .....	25
6.3. <i>Aeromonas salmonicida</i> .....	26
VII. DISCUSIÓN.....	33
VIII. CONCLUSIONES.....	44

IX. RECOMENDACIONES.....	45
X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	46
XI. ANEXOS	

## RESUMEN

Una visión adecuada al panorama de la resistencia antimicrobiana a los antibióticos de mayor uso en la acuicultura de salmónidos permitirá consolidar el conocimiento sobre este fenómeno que ocurre con cada vez más frecuencia y así considerar alternativas para frenar su expansión. Sumado a ello, la información brindada podría prevenir un mal uso de estos fármacos, promover un mejor manejo de las patologías asociadas y darle más importancia a la seguridad en la salud pública y ambiental. Esta revisión sistemática abarca/ artículos científicos del 1 de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2022. Se escogieron artículos de las bases de datos electrónicas Web of Science, PubMed, Science Direct y Google Scholar, incluyendo un total de 23 estudios. Se pudo observar una tendencia creciente en los valores de resistencia a oxitetraciclina en el cultivo de salmónidos. El segundo antimicrobiano de mayor uso en el cultivo de salmónidos, florfenicol, no mostró valores elevados de resistencia.

**Palabras claves:** Salmónidos, resistencia antimicrobiana, *Flavobacterium psychrophilum*, *Yersinia ruckeri*, *Aeromonas spp.*

## ABSTRACT

An adequate vision of the panorama of antimicrobial resistance to the most widely used antibiotics in salmonid aquaculture will allow us to consolidate knowledge about this phenomenon that occurs more and more frequently and thus consider alternatives to stop its expansion. Additionally, the information provided could prevent misuse of these drugs, promote better management of associated pathologies, and give more importance to public and environmental health safety. This systematic review covers scientific articles from January 1, 2000 to December 31, 2022. Articles were selected from the electronic databases Web of Science, PubMed, Science Direct, and Google Scholar, including a total of 23 studies. An increasing trend could be observed in the values of resistance to oxytetracycline in salmon farming. The second most used antimicrobial in salmon farming, florfenicol, did not show high resistance values.

**Keywords:** Salmonids, antimicrobial resistance, *Flavobacterium psychrophilum*, *Yersinia ruckeri*, *Aeromonas spp.*

## **I. INTRODUCCIÓN**

La acuicultura es una de las actividades productivas que mayor progreso viene desarrollando. El incremento en la producción viene acompañado de problemas sanitarios donde las bacterias Gram negativas son de las más prevalentes y causan grandes pérdidas económicas. El uso de antimicrobianos se ha convertido en la medida más ampliamente utilizada para combatir estas infecciones, lamentablemente se realiza sin contar con el diagnóstico correcto y sin un antibiograma, llegando inclusive a usarse fármacos no destinados para este fin. Esto, posiblemente sumado a la falta de conocimiento sobre cómo usar estas drogas, dosis, tiempo de uso y de retiro antes del procesamiento, ha resultado en la presencia y la diseminación de la resistencia antimicrobiana. Este fenómeno se ha convertido en un problema sumamente importante que involucra también la salud pública, donde se estima que para 2050 será la segunda causa de muerte en medicina humana.

Cómo se desarrolla este fenómeno o la situación de la resistencia antimicrobiana en la producción de salmónidos, una de las especies más consumidas y producidas en el mundo, no ha sido evaluado en su real contexto. Este trabajo tiene como objetivo hacer una recopilación de investigaciones que evidencien la problemática, sintetizar los resultados y resaltar las conclusiones más relevantes.

## **II. MARCO TEÓRICO**

### **2.1. Importancia de la acuicultura en el mundo**

Debido al rápido crecimiento poblacional en el mundo, la demanda por alimento es cada vez mayor. Entre las opciones para satisfacer esta necesidad está la producción de alimentos acuáticos. Dependiendo de la especie, pueden otorgar diferentes niveles de nutrientes, es por ello por lo que se ha brindado atención a los alimentos acuáticos de manera creciente. Estos tienen la capacidad de suministrar micronutrientes como el hierro, zinc, calcio, yodo y las vitaminas A, B12 y D. Además, muchos contienen toda la gama de aminoácidos esenciales y los ácidos grasos omega 3, que son relevantes en el desarrollo y mantenimiento de los sistemas nervioso, circulatorio e inmune, entre otros aportes de alto valor nutritivo (Berger, 2020; FAO, 2022b).

La acuicultura se define como el cultivo en condiciones controladas de especies que se desarrollan en el medio acuático y que son útiles para el hombre, esto incluye peces, moluscos, crustáceos y otros organismos (OESA, 2020). La producción derivada de la acuicultura representa casi el 50% (87.5 de 177.8 millones de toneladas en 2020) de lo producido a nivel mundial junto a su contraparte, la pesca. Se ha observado un aumento rápido en las últimas décadas y se estima que podría superar a la pesca en el futuro próximo (Berger, 2020; FAO, 2022b).

### **2.2. Características biológicas de los salmónidos**

Salmón es el nombre común de varias especies de peces de la familia Salmonidae. Estrictamente hablando, los salmónidos de interés para la acuicultura

son los de la subfamilia Salmoninae, entre los géneros más representativos tenemos: *Oncorhynchus*, *Salmo*, *Salvelinus*, y *Hucho* (Nelson, 1994).

Los salmónidos se consideran muy populares en la pesca comercial y los valoran mucho para pesca por deporte. La mayoría de las especies de este género tienen formas anádromas, lo que permite cultivarlas tanto en ambientes marinos como de agua dulce. Debido a su gran capacidad de adaptación, muchas especies de salmónidos han sido trasladadas a aguas bastante alejadas de sus áreas nativas, esto en diferentes partes del mundo y con fines recreativos y/o comerciales (Barton, 1996; Nelson, 1994).

La coloración del cuerpo en las especies de aguas marinas y lacustres suele ser plateada, mientras que los juveniles de agua dulce y las formas estrictamente ribereñas generalmente tienen el lomo oscuro. Las manchas corporales son variables y se utilizan como característica macroscópica para separar especies; sin embargo, el manchado corporal no es tan confiable. Lo que sí es constante es que los salmónidos con manchas oscuras incluyen los géneros *Oncorhynchus* y *Salmo*, mientras que los salmónidos con manchas claras incluyen el género *Salvelinus* (Barton, 1996).

### **2.3. Cultivo de salmónidos**

El cultivo de salmónidos es el sistema de producción de alimentos de más rápido crecimiento en el mundo y representa el 70% (2,5 millones de toneladas métricas) del mercado (WWF, 2022). Esto incluye tanto la salmonicultura como la truchicultura, donde las especies más importantes son el salmón del Atlántico (*Salmo salar*) y la trucha arcoíris (*Oncorhynchus mykiss*) (FAO, 2022a; WWF,

2012). Estas especies ocupan el primer y segundo lugar de las principales especies cultivadas según el Sistema de Información de Ciencias Acuáticas y Pesca en términos de cantidad y valor monetario (FAO, 2021).

La piscicultura de salmón comenzó a nivel experimental en la década de 1960, pero no fue hasta la década de 1980 en Noruega que se convirtió en una industria. Lo mismo ocurriría en Chile en la década posterior (GSI, 2023). En 2015 se produjeron más de 2.200.000 toneladas de salmón de cultivo, a diferencia de las 880.000 toneladas de salmón salvaje capturado a nivel mundial (GSI, 2023). En la actualidad, aproximadamente el 70% del salmón que se produce en todo el mundo es cultivado (GSI, 2023).

Según la FAO, los principales productores de salmónidos en toneladas son Noruega, Chile, Irán, Reino Unido y Canadá, en orden descendente. Sin embargo, Noruega y Chile tienen el séptuple y casi el quíntuple que la producción de Irán con 1 448 050 y 989 546 toneladas, respectivamente. Cabe resaltar que en cuanto a valor monetario el Reino Unido sobrepasa a Irán por mucho, colocándose en tercer lugar (FAO, 2021).

El cultivo de salmón del Atlántico ha estado tradicionalmente dominado Chile, Noruega, Canadá y Escocia, ya que presentan ciertas condiciones naturales que garantizan una producción óptima. Estas incluyen: temperaturas de agua frías que varían entre 8°C y 14°C, una costa protegida y condiciones biológicas óptimas (GSI, 2023).

El ciclo productivo de la salmonicultura dura unos 3 años. El primer año de producción se lleva a cabo en ambientes de agua dulce controlados, y luego los

salmones de cultivo se transportan a jaulas de agua de mar. Una vez que el salmón cultivado alcanza un tamaño cosechable, se transporta a las plantas de procesamiento para prepararlo para la venta (GSI, 2023).

La crianza de la trucha arcoíris, originaria del noroeste de América, está muy extendida en aquellas partes del mundo con climas templados o subárticos. Las instalaciones varían desde pequeños estanques o tanques de agua dulce hasta grandes jaulas de agua de mar y con una variedad tan amplia de técnicas de cría (Pickering, 1992).

La especie puede soportar amplios rangos de variación de temperatura (0 - 27 °C), pero el desove y el crecimiento ocurren en un rango más estrecho (9 - 14 °C). En general, la temperatura óptima del agua para el cultivo de trucha arco iris es inferior a 21 °C. Ya que tanto la temperatura y la disponibilidad de alimentos influyen en el crecimiento y la maduración de la especie, la edad de madurez es variable; aunque suele ser de 3 a 4 años (Towers, 2010).

Como en otros sectores de la producción animal, se presentan enfermedades que amenazan la sostenibilidad de la actividad. Estas pueden ser producidas por virus, bacterias, hongos, protozoos, endoparásitos o ectoparásitos. Dentro las bacterias patógenas que afectan salmónidos podemos resaltar a *Yersinia ruckeri*, *Flavobacterium psychrophilum* y algunas especies de *Aeromonas*, siendo *A. salmonicida* la que afecta a los salmónidos principalmente.

## **2.4. Enfermedades frecuentes**

### **2.4.1. Flavobacteriosis**

Se ha aislado *Flavobacterium psychrophilum* de una amplia gama de especies de peces salmónidos tanto cultivados como en libertad, y de diversos peces no salmónidos, también. Esta bacteria ocasiona enfermedades y mortalidad importantes en las especies de peces de aguas frías, en particular en poblaciones de truchas y salmones (Starliper, 2011). Una de estas enfermedades es el síndrome de alevines de la trucha arcoíris (RTFS) donde las pérdidas suelen oscilar entre el 10 y el 30% en un solo lote, pero pueden llegar hasta el 70% a medida que la enfermedad se propaga (Faruk, 2002).

### **2.4.2. Enfermedad entérica de boca roja**

La enfermedad entérica de boca roja (ERM) es causada por la bacteria *Yersinia ruckeri*. Esta es una enfermedad infecciosa que afecta tanto salmónidos como otras especies animales, pero causa grandes pérdidas económicas principalmente en la industria de cultivo de trucha arcoíris (Furones *et al.*, 1993). A pesar de que existe la vacunación como método de control y prevención, se ha descrito el uso de agentes antimicrobianos, principalmente las quinolonas (ácido oxolínico o flumequina) para el tratamiento de esta enfermedad (Gibello *et al.*, 2004).

### **2.4.3. Furunculosis**

La furunculosis es la enfermedad producida por *A. salmonicida subsp. salmonicida* en peces. Puede presentarse de forma aguda donde el pez desarrolla septicemia, hemorragias en la base de las aletas, inapetencia y melanosis, o de forma

subaguda o crónica donde se observa letargo, exoftalmía leve, hemorragia en músculos y órganos internos. Otras especies como *A. hydrophila* y *A. veronii* causan una variedad de enfermedades similares en peces (Janda & Abbott, 2010). Por ejemplo la septicemia móvil por *Aeromonas* (septicemia hemorrágica), enfermedad de las llagas rojas (red sore disease), enfermedad de la podredumbre roja (red rot disease), enfermedad de la protrusión de las escamas (scale protrusion disease), eritrodermatitis, ulceraciones oculares e infecciones ulcerativas en diferentes especies (Cipriano, 2001; Joseph & Carnahan, 1994). En general, se considera que pueden estar presentes en peces enfermos de manera única o como co-patógenos ocasionando infecciones secundarias invasivas en peces inmunodeprimidos (Janda & Abbott, 2010).

La patogenia básica en estos agentes suele iniciar con el microorganismo en el ambiente donde hay condiciones de estrés para el hospedero, en este caso el salmónido de crianza intensiva. Puede ocurrir un mal manejo de constantes ambientales como variación de temperatura, calidad deficiente de agua, presencia de parásitos, lesiones en el pez, etc. El patógeno llega a la zona de recepción: boca, branquias, lesión cutánea, etc. Se une mediante adhesinas y empieza la colonización. Las condiciones estresantes para el pez y las benéficas para la bacteria favorecerán la formación del biofilm y posteriormente, los factores de virulencia provocarán una degradación de los tejidos del hospedero.

Los antibióticos autorizados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para el tratamiento de las enfermedades producida por *F. psychrophilum* son el florfenicol y la oxitetraciclina

(Starliper, 2011). En el caso de la furunculosis, la oxitetraciclina también es una de las comúnmente utilizadas para tratar estas infecciones (Cipriano, 2001).

Sin embargo, los piscicultores no solo suelen usar antibióticos de forma terapéutica, los pueden usar también de forma preventiva antes de que se presenten signos en los peces cultivados (Cabello, 2006). Lamentablemente, el abuso de estas sustancias o su uso injustificado puede derivar en problemas tanto para la población animal como para la salud pública (Stentiford *et al.*, 2020).

### **2.5. Antimicrobianos más frecuentes en salmonicultura**

Los antibióticos utilizados en la acuicultura varían dependiendo de cada región geográfica, pero se puede notar que algunos son utilizados a nivel global. En Europa se permite el uso de oxitetraciclina, florfenicol, sarafloxacino, eritromicina y sulfonamidas (potenciadas con trimetoprim u ormetoprim) (Santos & Ramos, 2018). En Noruega, específicamente para el cultivo de salmónidos, se permite el uso de oxitetraciclina, florfenicol, ácido oxolínico, flumequina y una combinación de sulfas (Cabello *et al.*, 2013; Midtlyng *et al.*, 2011). Según la Agencia Escocesa de Protección del Medio Ambiente, en este país se usa oxitetraciclina, florfenicol y amoxicilina para la salmonicultura (Burridge *et al.*, 2010). En Turquía se utiliza oxitetraciclina, amoxicilina, eritromicina y sulfonamidas en gran parte de las piscigranjas de su territorio (Bahadir *et al.*, 2019).

Los antibióticos más utilizados en Vietnam son oxitetraciclina, trimetoprim y sulfametoxazol (Pham *et al.*, 2015), pero está permitido el uso de amoxicilina, eritromicina, flumequina, ácido oxolínico, variaciones de sulfas, entre otros aminoglucósidos y beta lactámicos (Hemamalini *et al.*, 2022). En Corea del Sur, se

pudo identificar residuos de espiramicina, ciprofloxacina, amoxicilina y oxitetraciclina en muestras de salmón (Kang *et al.*, 2018), pero también se reportó el uso de ácido oxolínico, ácido nalidíxico, clortetraciclina, eritromicina, enrofloxacina, florfenicol, ormetoprim, oxitetraciclina, tetraciclina, sulfacloropiridazina, sulfadiazina, sulfadimetoxina, sulfametoxazol, sulfametazina y trimetoprim (Lulijwa *et al.*, 2020).

En los Estados Unidos se permite el uso de oxitetraciclina, florfenicol, sulfatrimetoprim y sulfadimetoxina-ormetoprim (Romero *et al.*, 2012, Hemamalini *et al.*, 2022). Los antimicrobianos autorizados para el uso en pescado de consumo en Canadá son ormetoprim-sulfadimetoxina, trimetoprim-sulfametoxazol, oxitetraciclina y florfenicol, así como la eritromicina, que está disponible para liberación de medicamentos de emergencia (Hesami *et al.*, 2010). Y en Chile, los más usados son amoxicilina, eritromicina, florfenicol, flumequina, ácido oxolínico y oxitetraciclina (Miranda *et al.*, 2018; OCEANA, 2018; SERNAPESCA, 2021).

Hemamalini y colab. (2022) realizaron una recopilación de los antimicrobianos permitidos y los más utilizados en acuicultura el periodo 2008 – 2018, en diversos países. Los antibióticos que más se repiten son la tetraciclina, la enrofloxacina, el ácido oxolínico, la eritromicina, la amoxicilina, las sulfas solas o compuestas; pero principalmente, la oxitetraciclina y el florfenicol.

### **2.5.1. Oxitetraciclina**

Pertenece a la familia de las tetraciclinas. Tiene efecto bacteriostático. Su mecanismo de acción es unirse a la subunidad ribosomal 30S, específicamente en el sitio aceptor de aminoacil-tRNA (A) en el complejo ribosómico de mRNA,

evitando así la traducción ribosómica, lo que impide la síntesis de proteínas (Papich, 2016; Pickens & Tang, 2010). Es utilizada tanto en medicina humana como en medicina veterinaria. Fue sintetizada en 1949, pero salió a comercialización a partir de 1950 (IUPAC, 2006).

### **2.5.2. Florfenicol**

Es un antibiótico bacteriostático de la familia de los fenicoles. El florfenicol es un análogo estructural fluorado del tiamfenicol y cloranfenicol. Fue aprobado por la FDA en 1996 para el tratamiento de patógenos respiratorios bovinos y no está permitido su uso en medicina humana (White *et al.*, 2000).

El florfenicol actúa uniéndose a la subunidad 50S de los ribosomas bacterianos, lo que provoca la inhibición de la peptidil transferasa y, por lo tanto, evita la transferencia de aminoácidos a las cadenas peptídicas en crecimiento y la posterior formación de proteínas (USP, 2003).

## **2.6. Abuso de antimicrobianos y sus consecuencias**

### **2.6.1. Mecanismos de resistencia en patógenos**

Uno de los riesgos más graves del uso excesivo de antimicrobianos es el desarrollo de resistencia. Los microorganismos dejan de responder a los medicamentos, lo que hace cada vez más difícil el tratamiento de las patologías. A su vez, podría aumentar el riesgo de propagación de enfermedades, aparición de formas graves de enfermedades e incluso, aumentar el riesgo de muerte, resultando así en la ineficacia de estos fármacos (Santos & Ramos, 2018). Cuando diferentes medicamentos antimicrobianos de uso común no logran controlar una infección

bacteriana se empieza a utilizar los términos multirresistente y panresistente (OMS, 2020).

Los microorganismos pueden volverse resistentes cuando han mutado o adquirido marcadores genéticos que impiden que la oxitetraciclina se una de manera efectiva, o cuando poseen bombas de eflujo específicas para este fármaco, muchas veces codificadas en plásmidos o transposones. Estos genes se pueden transferir entre bacterias a través de mecanismos como la conjugación o la transformación, lo que permite que la resistencia se propague rápidamente dentro de las poblaciones bacterianas. Otra forma de generar resistencia es mediante la producción de proteínas que actúan previniendo la unión, o modificando o inactivando el fármaco unido, alterando el impacto negativo de la unión sobre la función ribosomal (Chopra & Roberts, 2001).

Se han descrito más de 50 genes de resistencia a la tetraciclina (*tet*) encontrados en diversos géneros bacterianos. Tenemos los genes que codifican bombas de eflujo, los genes de protección ribosómica, genes de degradación enzimática y otros de función aún desconocida (Roberts, 2005, 2021b). Pero, los genes que se encuentren pueden diferir según el género, la especie y la cepa bacteriana. Por ejemplo, en el género *Yersinia* podemos encontrar *tet* (B) (D), en *Flavobacterium*, *tet* (A) (E) (L) (M), y en *Aeromonas*, *tet* (A) (B) (C) (D) (E) (G) (H) (L) (M) (O) (T) (Y) (31) (34) (Roberts, 2021a).

Los mecanismos por los que una bacteria podría adquirir o desarrollar resistencia hacia el florfenicol son mediante la alteración o modificación del sitio diana donde las bacterias cambien la estructura ribosomal o modifiquen el sitio de

unión, haciéndolo menos accesible a este. También está la modificación enzimática con la cual se producen enzimas que pueden modificar la estructura del florfenicol, haciéndolo ineficaz como la acetiltransferasa.

### **2.6.2. Resistencia antimicrobiana en salud pública**

Otro problema relevante es la presencia de residuos de antibióticos en alimentos. Estos pueden provocar reacciones anafilácticas o alergias, alteraciones en el depósito de calcio en los huesos, anemia aplásica, daño tisular, malestar estomacal, entre otros; y a largo plazo, generar cierto grado de resistencia en el consumidor (Márquez Lara, 2008). Actualmente, hay un promedio de 700 000 muertes anuales a nivel mundial debido a la resistencia a antibióticos, y en el escenario más negativo, se estima que podrían ser 10 000 000 en 2050 (Pons *et al.*, 2020).

### **2.6.3. Residuos de antibióticos**

Así como la resistencia antimicrobiana puede dar lugar a problemas terapéuticos, también puede causar problemas ambientales (BurrIDGE *et al.*, 2010; Cabello, 2006). Los antibióticos utilizados en el cultivo de salmónidos se administran principalmente a través de alimentos medicados, por lo que es significativamente posible que un gran porcentaje del fármaco pase al agua circundante debido a alimento medicado no consumido, además de liberarse por excreción urinaria y fecal. Por consecuencia, puede ser ingerido o llegar a especies silvestres que también están destinadas al consumo humano (Fortt, 2007; Miranda *et al.*, 2018).

## 2.7. Resistencia antimicrobiana en industria de cultivo de salmónidos

Se han realizado estudios en distintas partes del mundo donde se evidencia que al aislar bacterias procedentes del cultivo de salmónidos, estas presentan un porcentaje considerable de resistencia a diversos antibióticos.

En Turquía se encontró que todos los aislados de *Y. ruckeri* procedentes de truchas arcoíris eran resistentes a sulfametoxazol y una parte lo era tanto a florfenicol, tetraciclina como a sulfametoxazol/trimetoprim (Duman *et al.*, 2017).

Se ha reportado resistencia antimicrobiana a oxitetraciclina, florfenicol y ácido oxolínico en aislados de *F. psychrophilum* obtenidos de salmoneras chilenas (Henriquez *et al.*, 2012). También resistencia a ácido nalidíxico y oxolínico en aislados que incluían muestras de salmónes procedentes de Japón (Izumi & Aranishi, 2004).

En Canadá, se vio una gran disminución de la susceptibilidad de aislados de *F. psychrophilum* a ormetoprim-sulfadimetoxina y trimetoprim-sulfametoxazol. Se obtuvieron valores de concentración mínima inhibitoria (MIC) para florfenicol y oxitetraciclina en el 53% y 61% de los aislados, respectivamente, y el 83% de los aislados fueron relativamente susceptibles a la eritromicina. A su vez, los valores de MIC también fueron altos para ampicilina, ácido oxolínico y gentamicina (Hesami *et al.*, 2010).

Jacobs & Chenia, 2007 reportaron un alto porcentaje de resistencia a ampicilina, oxacilina, amoxicilina, augmentin y tetraciclina; y en menos proporción cloranfenicol, cotrimoxazol, eritromicina, ácido nalidíxico y azitromicina, en aislados de *Aeromonas spp.* colectados de varios sistemas acuícolas de Sudáfrica.

Se encontró resistencia a florfenicol, oxitetraciclina y ácido oxolínico en *A. salmonicida* aisladas de salmónes chilenos (Miranda *et al.*, 2018). De forma similar, en *A. salmonicida* aisladas de trucha arcoíris de Perú, se detectó baja susceptibilidad frente a amoxicilina, oxitetraciclina, ácido oxolínico, e inclusive el perfil indicativo de multidrogo-resistencia (MDR) que incluía a los tres antibióticos anteriores (Hurtado, 2019).

Sin embargo, se observa que en muchos de los reportes de resistencia antimicrobiana, los análisis de susceptibilidad se realizan a partir de más de una especie de hospedero o incluyendo muestras de agua y sedimento, sin diferenciar claramente los aislados en los resultados. Debido a ello, no se puede asegurar que las bacterias aisladas que presenten susceptibilidad reducida sean patógenas, ya que deberíamos tener en cuenta que los factores implicados en la patogénesis no solo dependen del microorganismo sino también del huésped (García *et al.*, 2010). Es por eso que es necesario contar con una recopilación específica sobre resistencia de bacterias patógenas de salmónidos para comprender la situación actual de este fenómeno en esta industria acuícola.

### **III. JUSTIFICACIÓN**

El uso indiscriminado de antibióticos en la crianza y reproducción de salmónidos puede tener importantes consecuencias a largo plazo. Producto de ello, se cuenta con diversos reportes de resistencia antimicrobiana, lo que podría derivar en bacterias multirresistentes difíciles de erradicar de estos sistemas de producción y posiblemente ocasionar problemas de salud pública en el futuro.

Con el fin de analizar los reportes mundiales de susceptibilidad y resistencia de bacterias patógenas para los salmónidos de manera eficiente, es necesario comparar metodologías y resultados obtenidos en diferentes países donde se practica el cultivo de salmónidos intensivamente. De esta forma, se apunta a obtener una visión actualizada de la resistencia antimicrobiana en esta industria que nos permita plantear medidas de prevención o disminución de las pérdidas relacionadas a esta.

## **IV. OBJETIVOS**

### **4.1. Objetivo general**

Sintetizar la evidencia de resistencia antimicrobiana en bacterias patógenas de gran incidencia en la industria de cultivo de salmónidos en los últimos 22 años.

### **4.2. Objetivo específico**

- Calcular la proporción de resistencia ponderada (Weighted Pool Resistance) de los aislados resistentes a florfenicol y oxitetraciclina.

## **V. METODOLOGÍA**

### **5.1. Tipo de estudio**

Este fue un estudio de tipo observacional y descriptivo.

### **5.2. Fuentes de información**

Se recopiló información a partir de artículos científicos que hayan evaluado o descrito casos de resistencia microbiana in vitro, en cepas patógenas aisladas, hacia antibióticos comúnmente usados en la acuicultura (salmonicultura o truchicultura). Estos fueron obtenidos de las bases de datos en línea Medline a través del buscador de PubMed, Web of Science, Science Direct y Scielo entre enero del año 2000 hasta fin de julio del año 2022.

Además, se utilizó Google Scholar con distintas combinaciones de los términos de búsqueda utilizados en las anteriores bases de datos para comprobar si puede haber quedado fuera algún artículo que deba ser incluido.

### **5.3. Criterios de elegibilidad**

Se incluyó los artículos que presentaron las siguientes condiciones:

- Que los patógenos analizados sean *Yersinia ruckeri*, *Flavobacterium psychrophilum* y/o pertenezcan al género *Aeromonas*
- Que hayan evaluado la resistencia antimicrobiana de al menos uno de los tres patógenos indicados en *Oncorhynchus mykiss* y/o *Salmo salar*
- Que hayan utilizado la metodología de difusión de disco, micro dilución en caldo, E-test y/o dilución en agar

- Que hayan utilizado los antibióticos amoxicilina, eritromicina, florfenicol, flumequina, ácido oxolínico y/u oxitetraciclina.
- Que reportaran información completa y adecuada sobre número de aislados y porcentaje de resistencia separado por cada patógeno estudiado.

Se excluyó los estudios duplicados, estudios experimentales, estudios sobre aislamientos en alimentos (salmones exhibidos en mercados o restaurantes), estudios realizados a partir de muestras ambientales (agua y/o sedimento), informes utilizando las mismas base de datos, resúmenes de conferencias/congresos, artículos donde solo esté disponible el resumen y los autores no hayan respondido a la solicitud de estos, estudios que no separen su data de las muestras que no corresponden a peces clínica o sub-clínicamente enfermos, reportes considerados de mala calidad o incongruentes (por carecer de la información previamente mencionada).

#### **5.4. Estrategia de búsqueda**

Se revisaron artículos e investigaciones en español e inglés. Para la búsqueda en Medline se usó el vocabulario controlado (MeSH) y términos de texto libre: “Microbial Drug Resistance”, “Bacterial Drug Resistance”, “Microbial Sensitivity Tests”, “Disk Diffusion Antimicrobial Tests”, “Salmonid”, “Salmon”, “*Salmo salar*”, “Atlantic Salmon”, “Trout”, “*Oncorhynchus mykiss*”, “Rainbow Trout”, “*Aeromonas*”, “*Yersinia ruckeri*”, “*Flavobacterium*”. Se seleccionaron artículos aplicando los criterios de inclusión y exclusión.

## 5.5. Recopilación de datos

Los elementos que se evaluaron en el presente estudio son: 1. Especie animal a la que pertenece el salmónido: Trucha arcoíris o salmón del Atlántico; 2. Especie bacteriana del aislado evaluado (*Aeromonas sp.*, *Flavobacterium psychrophilum*, *Yersinia ruckeri*); 3. Test de susceptibilidad empleado para determinar la resistencia antimicrobiana; 4. Tipo de antimicrobiano (amoxicilina, eritromicina, florfenicol, flumequina, ácido oxolínico y/u oxitetraciclina); 5. Lugar de procedencia de los aislados; 6. Porcentaje de resistencia de los patógenos aislados hacia los antibióticos analizados.

Tabla de operacionalización de variables:

Variable	Definición	Dimensiones	Indicador
Especie animal	Especie a la que pertenece el pez del que fue aislada la muestra	Salmón del Atlántico Trucha arcoíris	Especie <i>Salmo salar</i> Especie <i>Oncorhynchus mykiss</i>
Especie Bacteriana	Especie de la bacteria que fue aislada	<i>Aeromonas sp.</i> <i>Flavobacterium psychrophilum</i> <i>Yersinia ruckeri</i>	Según caracterización bioquímica o PCR
Test de susceptibilidad empleado	Método por el que se determinó la resistencia a los antibióticos	Difusión de disco Micro dilución en caldo Dilución en agar E-test	Según la técnica descrita por el autor del artículo científico.
Familia de antimicrobiano	Familia a la que pertenece el antibiótico al que se presentó resistencia	Penicilinas Macrólidos Cloranfénicoles Quinolonas Tetraciclinas	Amoxicilina Eritromicina Florfenicol Flumequina o Ácido oxolínico Oxitetraciclina

Localización por continente	Lugar de origen de las muestras del estudio	América Europa Asia	Según el continente donde se hayan extraído las muestras y aislado los patógenos.
Resistencia antimicrobiana	Proporción de resistencia in vitro hacia el antibiótico analizados	Resistente Intermedio Susceptible	Según los parámetros del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), la información existente para drogas de la misma familia o el estándar de sensibilidad aportado por otros autores.

## 5.6. Análisis de datos

Se analizaron las proporciones (y sus intervalos de confianza al 95%) de resistencia según especie bacteriana, año de publicación y según continente publicadas en diversas revistas científicas a nivel mundial para obtener una proporción ponderada.

Se usó un modelo de efectos aleatorios teniendo en consideración la heterogeneidad entre grupos. La heterogeneidad fue analizada por la prueba de Cochran's Q, un significativo valor Q indica pérdida de homogeneidad e inferencia de heterogeneidad. La heterogeneidad se cuantificó usando el estadístico  $I^2$  donde  $\leq 25\%$  es considerado baja heterogeneidad,  $\leq 50\%$  es considerado moderada,  $\leq 75\%$  es considerado alta y  $> 75\%$  considerado muy alta heterogeneidad (Higgins *et al.*, 2003).

Para el metaanálisis, se tomó en cuenta las proporciones de resistencia de los aislados de *F. psychrophilum* y *Y. ruckeri*. El análisis de las resistencias para la bacteria *Aeromonas salmonicida* no fue evaluado por tener muy pocos resultados de los artículos incluidos y demasiada heterogeneidad. Todos los análisis y gráficos fueron ejecutados con el software Stata 17.

En los diagramas de bosque se puede apreciar las siglas ES que significan Effect Size o tamaño del efecto, que representa la proporción de resistencia obtenida de los aislados del estudio citado, el cual se observa en la parte izquierda del gráfico. También están las siglas CI, que indican el intervalo de confianza de cada proporción. Y finalmente la palabra weight que se basa en la varianza que se asocia al tamaño de muestra. A más tamaño menos varianza y a menos varianza, mayor peso. Todos los procesos descritos se basan en la literatura estandarizada para realizar metaanálisis (Haidich, 2010).

### **5.7. Consideraciones éticas**

El presente estudio fue presentado para su evaluación al Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Este estudio parte de bases de datos secundarios (artículos) disponibles en línea para la población general (PubMed, Web of Science, Science Direct, Scielo, Google Scholar).

No fue necesario solicitar el permiso, autorización o consentimiento informado a ninguna autoridad, productor o empresa incluida en este estudio porque los datos son de dominio público y no se accedió a ninguna información de tipo personal.

Por tratarse de una revisión de bases de datos abiertos y disponibles, no se puso en riesgo a ningún animal. No requirió evaluación por el Comité Institucional de Ética en Humanos ni el Comité Institucional de Ética en Animales según CAREG-ORVEI-145-22.

## VI. RESULTADOS

En total se incluyeron 23 artículos sobre análisis de resistencia antimicrobiana en aislados de bacterias patógenas de la trucha arcoíris y el salmón del Atlántico (Fig. 1). Los artículos seleccionados fueron publicados a partir del año 2000, sin embargo, los aislados analizados van desde 1991 hasta el 2021. No se pudieron incluir estudios cuyo hospedero de los aislados sea únicamente el Salmón del Atlántico, todos fueron de Trucha arcoíris y tres de ellos comparten resultados con aislados de *S. salar*.

Se encontraron algunos estudios en Europa y América, pero la gran mayoría fue de Asia, principalmente Turquía. Los antibióticos más empleados en los análisis de susceptibilidad fueron Florfenicol y Oxitetraciclina. Las bacterias aisladas, sus hospederos, país de procedencia y el método utilizado para calcular la resistencia antimicrobiana hacia algunos de los antibióticos más usados en las últimas décadas, se pueden encontrar en el cuadro 1, con sus respectivas referencias.

En el caso de los estudios que utilizaron más de un test para evaluar susceptibilidad, se consideraron los resultados expresados según la concentración mínima inhibitoria para el metaanálisis, ya que son considerados más confiables (Kum *et al.*, 2008, Miranda *et al.*, 2016).

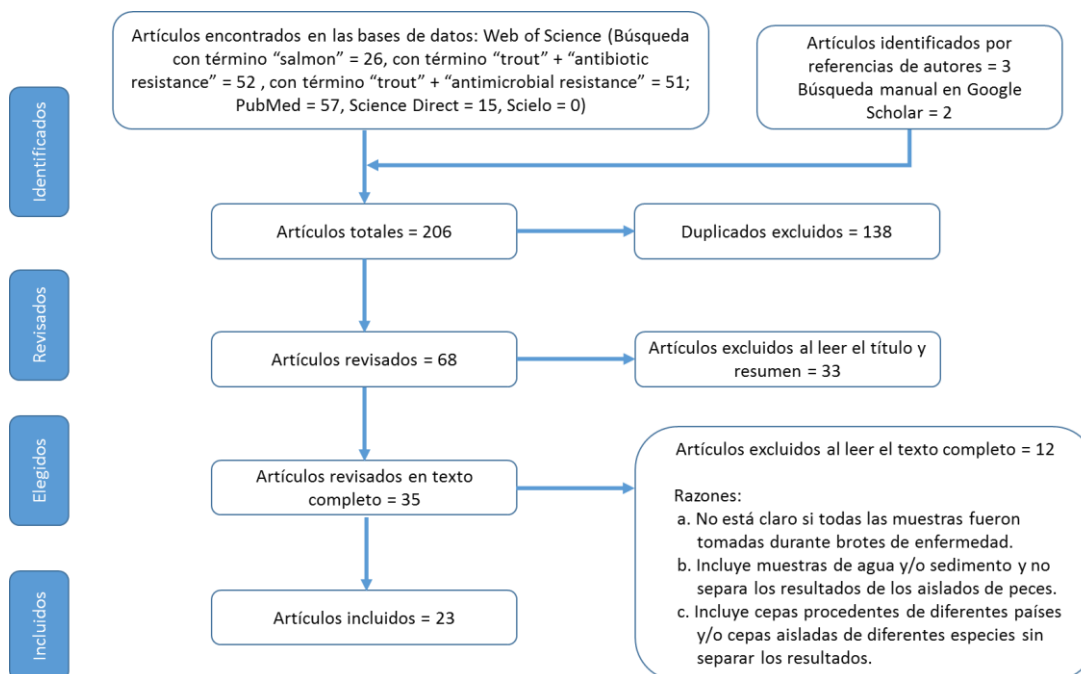


Fig. 1. Diagrama de elección de artículos realizado en este estudio.

### 6.1. *Flavobacterium psychrophilum*

Se escogieron 12 estudios para determinar los perfiles de resistencia a antimicrobianos de *F. psychrophilum* y se han observado perfiles bastante variables.

Dalsgaard y colab. (2000) encontraron que *F. psychrophilum* era sensible a la amoxicilina pero parcialmente resistente a la oxitetraciclina y el ácido oxolínico. Bruun y colab. (2000) reportaron sensibilidad a florfenicol pero resistencia ante amoxicilina, ácido oxolínico y oxitetraciclina. En Japón, Izumi y Aranishi encontraron que *F. psychrophilum* había sido sensible al ácido oxolínico en los años 1991 – 1996; sin embargo, los estudios en tres cepas de 1998 indicaron 100% de resistencia. Kum y colab. (2008) utilizaron dos métodos de analizar la susceptibilidad y obtuvieron resultados distintos. En el método de difusión de disco se observó resistencia a eritromicina (65%), florfenicol (25%) y oxitetraciclina

(20%), y en el método de microdilución en agar encontró resistencia a eritromicina en todas las muestras, mismo porcentaje a florfenicol y 75% a oxitetraciclina.

En 25 aislados de España, se reportó sensibilidad a florfenicol, pero elevada resistencia a oxitetraciclina (80%) (Del Cerro *et al*, 2010). Según Boyacioglu y colab. (2012), el 45% de sus aislados fue resistente a eritromicina, el 30% a florfenicol, el 20% a oxitetraciclina. Durmaz y colab. (2012) analizaron 5 aislados donde todos fueron resistentes a amoxicilina, la mayoría lo fue a eritromicina (80%) y el 20% lo fue a oxitetraciclina. Shah y colaboradores encontraron que sus aislados obtenidos entre 2004 y 2008 eran completamente resistentes a florfenicol y ácido oxolínico.

En Chile, Miranda y colab. (2016) reportaron distintos porcentajes de resistencia para amoxicilina, florfenicol, flumequina, ácido oxolínico y oxitetraciclina debido a que usaron tanto el método de difusión de disco como el de microdilución en agar. Los resultados con mayor diferencia fueron los de amoxicilina donde, según la primera técnica, la gran mayoría de aislados (90%) fueron susceptibles, pero usando la segunda técnica, fueron el 76%. En el caso de los demás antibióticos, los valores de resistencia que arrojaron los resultados de ambas técnicas fueron similares: florfenicol obtuvo 8% y 2%, flumequina 41% y 39%, ácido oxolínico 44% y 45%, y oxitetraciclina 64% y 70%.

Soderlund y colab. (2018) encontraron que el 100% de sus aislados era sensibles a florfenicol, pero mostraron gran resistencia a ácido oxolínico (75%) y oxitetraciclina (100%). Saticioglu y colab. (2019) reportaron total sensibilidad a amoxicilina y florfenicol, mientras que para eritromicina (20%), ácido oxolínico

(88%) y oxitetraciclina (80%), los aislados demostraron resistencia. De un modo opuesto, Ojasanya y colab. (2022) encontraron 100% de sensibilidad ante oxitetraciclina y tan solo 12.5% ante florfenicol.

## **6.2. *Yersinia ruckeri***

Se escogieron 11 artículos donde se evaluaron perfiles de resistencia de *Y. ruckeri*. Los valores varían según región geográfica y periodo de tiempo.

Aislados recuperados de 1994 y 1995 demostraron 100% de sensibilidad ante amoxicilina, ácido oxolínico y oxitetraciclina (Dalsgaard *et al*, 2000). Esto es compatible con los resultados de Gibello y colab. (2004), cuyos aislados recuperados de 1994 – 1998 arrojaron 100% de sensibilidad. Sin embargo, los aislados de 2001 – 2002 evidenciaron un 100% de resistencia.

Posteriormente, Kirkan y colab. (2006) reportaron 40% de resistencia a eritromicina. En el estudio de Balta y colab. (2010), se pudo observar ligeros niveles de resistencia a florfenicol (4.2%), ácido oxolínico (11.1%) y un 35.3% hacia oxitetraciclina. Onuk y colab. (2011) encontraron un 24.74% de resistencia a amoxicilina y 53.6% a eritromicina en sus aislados, pero todos ellos fueron sensibles a oxitetraciclina. Altun y colab. (2013) reportaron elevada resistencia a amoxicilina (93.3%) y eritromicina (100%), mientras que solo un 20% a florfenicol y 13.33% a oxitetraciclina. Calvez y colab. (2014) analizaron 128 aislados donde el 100% fue susceptible a amoxicilina, ácido oxolínico y oxitetraciclina. Tan solo fueron resistentes en un 2.48% a florfenicol y 0.83% a flumequina. Sin embargo, el 76% fueron resistentes a eritromicina.

Tanto Huang y colab. (2014) como Mesías y colab. (2019), reportaron 100% de sensibilidad a florfenicol en sus aislados. En el caso de este último estudio, también se evidenció sensibilidad total a amoxicilina, eritromicina, ácido oxolínico y oxitetraciclina. Del mismo modo, Ojasanya y colab. (2022) mencionaron tan solo un 0.9% de resistencia a oxitetraciclina en sus aislados y 100% de sensibilidad a florfenicol. En contraste, Onuk y colab. (2019), observaron porcentajes de resistencia en todos los antibióticos anteriormente mencionados: amoxicilina (19.23%), eritromicina (3.8%), florfenicol (23.08%), flumequina (15.38%) ácido oxolínico (84.6%) y oxitetraciclina (26.9%).

### **6.3. *Aeromonas salmonicida***

Según los resultados de Dalsgaard y colab. (2000), los aislados de *A. salmonicida* que analizaron fueron completamente sensibles a amoxicilina, ácido oxolínico y oxitetraciclina. En cambio, Kirkan y colaboradores reportaron 100% de resistencia a oxitetraciclina y eritromicina en sus aislados en 2003. En el 2006, los mismos autores reportaron la resistencia total a eritromicina utilizando otro método de análisis de susceptibilidad.

Hurtado y colab. (2019) encontraron 96% de resistencia a amoxicilina, 64% a oxitetraciclina, 57% a ácido oxolínico, y solo 4% a florfenicol. En el estudio retrospectivo de Ojasanya y colab. (2022) se evaluó la susceptibilidad a florfenicol y oxitetraciclina, donde los aislados de *A. salmonicida* fueron separados en *A. salmonicida* atypical y *A. salmonicida* typical. Los primeros demostraron 11.7% de resistencia a florfenicol y 95.5% a oxitetraciclina, y los segundos, 27.6% a florfenicol y 58.6% a oxitetraciclina.

Se realizó un metaanálisis de la resistencia a nivel mundial con la información de los estudios previos realizados en los artículos seleccionados, tanto según antibiótico como según continente donde fue realizado el estudio. Se utilizaron los porcentajes de resistencia generales según el estudio realizado por año de publicación.

Se pudo apreciar una tendencia ascendente en los aislados de *F. psychrophilum* hacia la resistencia a oxitetraciclina, a excepción de los aislados de Boyacioglu y colab. (2012). En el caso de los aislados considerados en el metaanálisis resistentes a amoxicilina, eritromicina y flumequina, el número de estudios no permite realizar un análisis significativo. Para los aislados resistentes a ácido oxolínico hay una tendencia a poseer resistencia en más del 50% y se puede observar una tendencia ascendente a partir de los estudios realizados en el año 2012, aproximadamente. Los aislados de Izumi y colab. (2004), Durmaz y colab. (2012), y Miranda y colab. (2016), son los tres únicos que tienen una resistencia promedio igual o inferior al 50%. La tendencia, en el caso de los aislados resistentes a florfenicol, está hacia la izquierda, es decir, es baja (fig. 2).

En la figura 3, se puede visualizar una tendencia claramente ascendente en los aislados de *F. psychrophilum* procedentes de Europa. En los aislados asiáticos también se observa una inclinación positiva, pero más controlada. En el grupo de los años más recientes, se puede ver una proporción que sobresale hacia la izquierda a diferencia de la mayoría que se encuentra a la derecha. Se trata de los aislados de Saticioglu y colab. (2019) resistentes a eritromicina. En el continente americano, la mayoría de proporciones se encuentran a la izquierda, a excepción de los aislados de Miranda y colab. (2016) resistentes a oxitetraciclina.

En la figura 4 se observan que las proporciones de resistencia son bastante dispersas, principalmente en aquellos antimicrobianos que poseen menos artículos dentro de la data (Ácido oxolínico, Flumequina, Eritromicina y Amoxicilina). En el caso de florfenicol, se puede observar que los aislados resistentes no superan el 50% en cada estudio y tiene un promedio bastante bajo. Similar al caso de los aislados resistentes a la oxitetraciclina, salvo por los aislados de Balta y colab. (2010) que tienen una proporción un poco más alta.

En el último diagrama de bosque se puede evidenciar una tendencia hacia la izquierda en los aislados asiáticos; sin embargo, algunos aislados presentan una proporción elevada de resistencia, tal es el caso de los aislados de Altun y colab. (2013) resistentes a amoxicilina, Onuk y colab. (2019) resistentes a ácido oxolínico y Onuk y colab. (2011) resistentes a eritromicina (Fig 5).

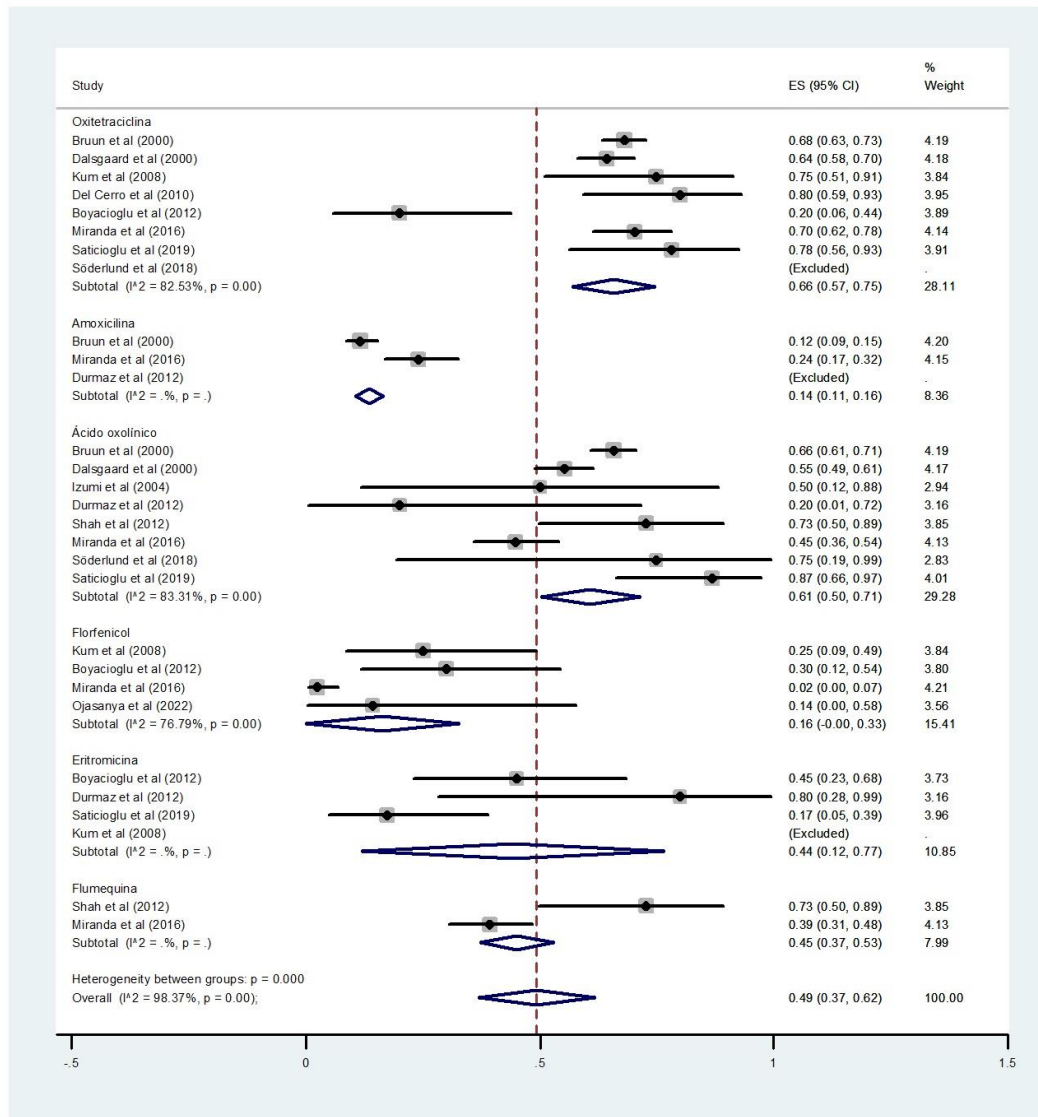


Fig 2. Diagrama de bosque que muestra los porcentajes de resistencia por antibiótico reportados para *F. psychrophilum*

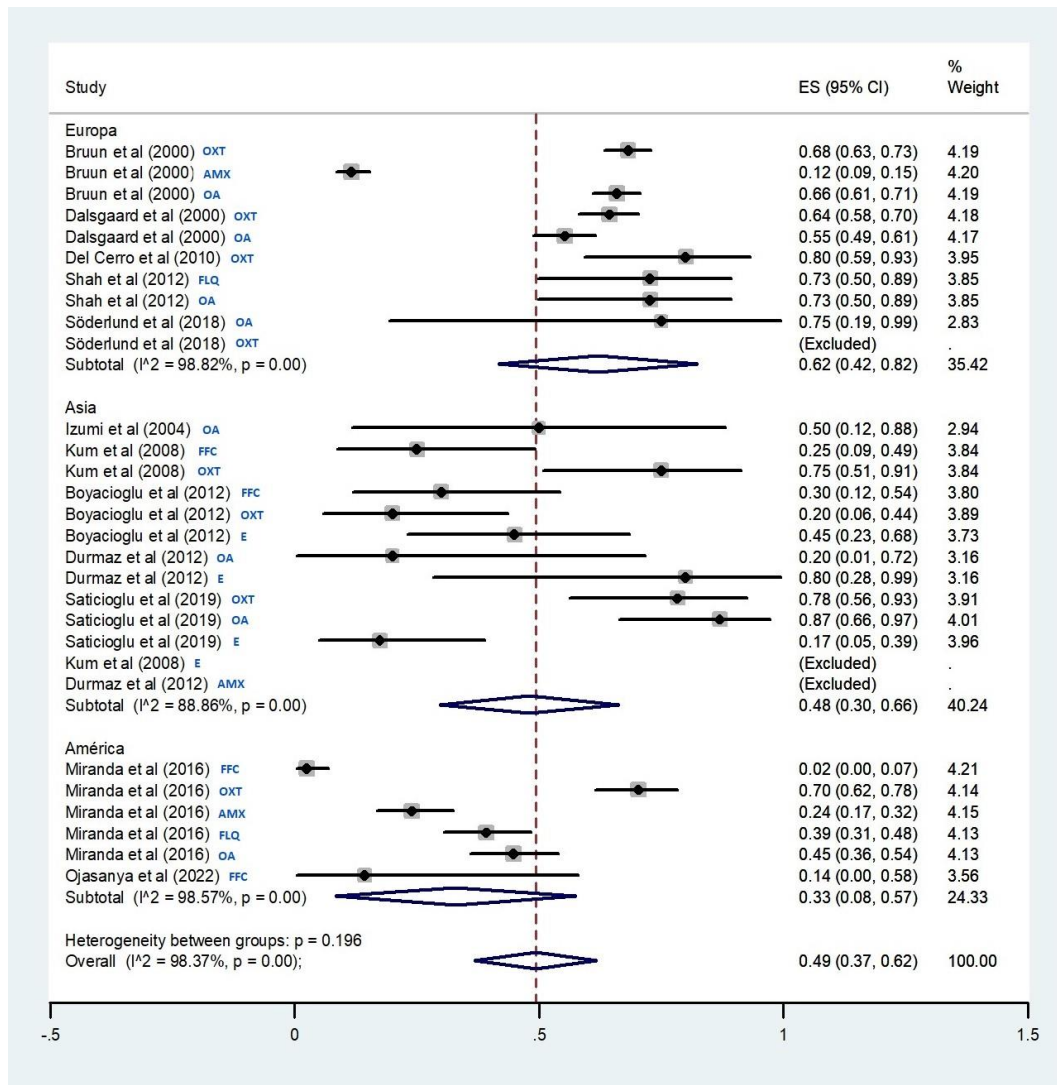


Fig 3. Diagrama de bosque que muestra los porcentajes de resistencia por continente reportados para *F. psychrophilum*. AMX: amoxicilina, E: eritromicina, FFC: Florfenicol, FLQ: flumequina, OA: ácido oxolínico, OXT: Oxitetraciclina.

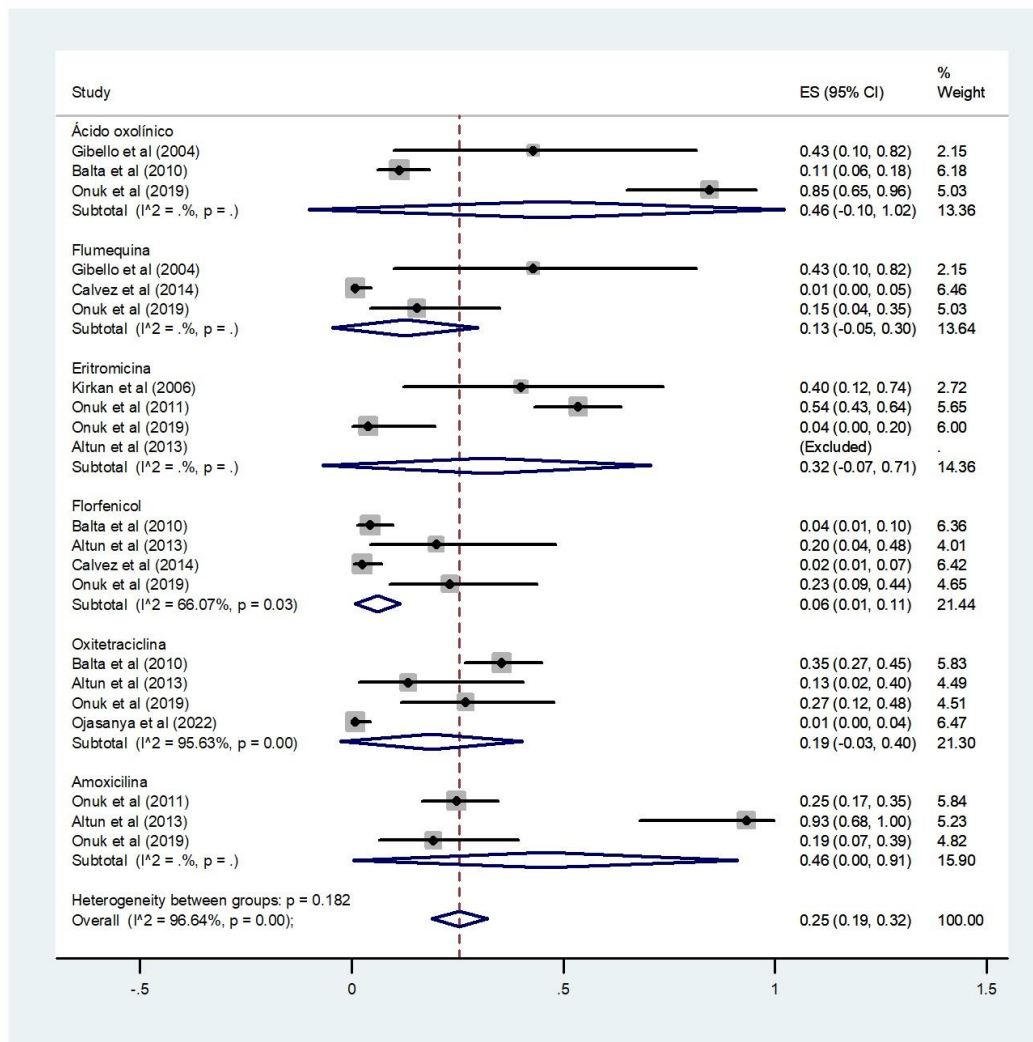


Fig 4. Diagrama de bosque que muestra los porcentajes de resistencia por antibiótico reportados para *Y. ruckeri*

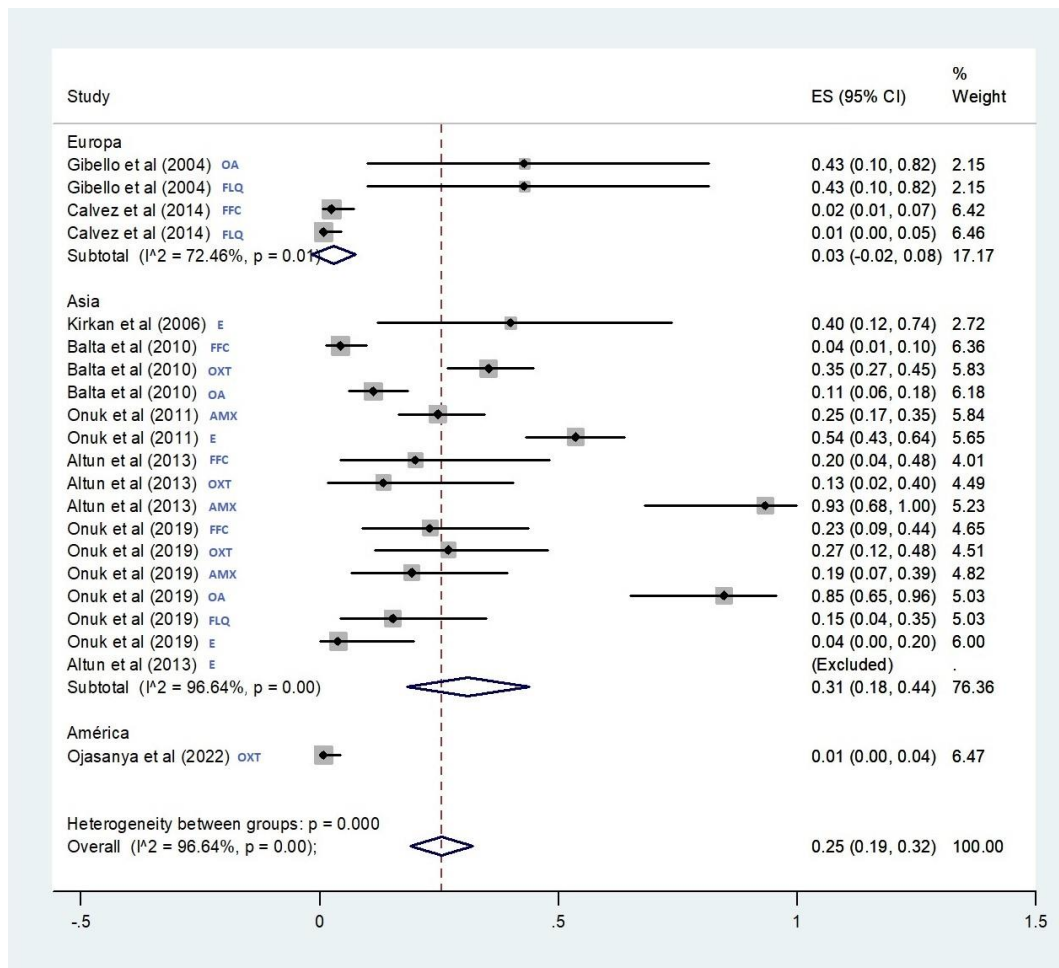


Fig 5. Diagrama de bosque que muestra los porcentajes de resistencia por continente reportados para *Y. ruckeri*. AMX: amoxicilina, E: eritromicina, FFC: Florfenicol, FLQ: flumequina, OA: ácido oxolínico, OXT: Oxitetraciclina.

## VII. DISCUSIÓN

Este estudio recopila la información disponible de artículos publicados entre 2000 y 2022. Se puede observar que a diferencia de los países con mayor producción de salmónidos a nivel mundial, aquellos que no se encuentran dentro del top de producción, presentan valores generalmente más reducidos. La mayoría de artículos evalúa la resistencia hacia el florfenicol y la oxitetraciclina. Precisamente, los antimicrobianos permitidos en acuicultura por las entidades reguladoras de diversos países, tales como Chile, Noruega, Turquía, Estados Unidos de América, Perú y Brasil, (Hemamalini *et al.*,2022; USP, 2003).

Aunque Turquía no sea un gran productor de salmón o trucha y no se encuentre entre los diez primeros productores de salmónidos según valor monetario, se encuentra sexto en cuanto a producción en toneladas y tercero si solo se evalúa la producción de trucha arcoíris, lo que podría explicar por qué hay muchos estudios sobre este tema provenientes del país. En los últimos años sus investigadores demostraron un enfoque particular o experiencia en el ámbito de la resistencia antimicrobiana en patógenos de salmónidos. Esto puede deberse a la fundación de la Asociación de Productores de Acuicultura de Turquía en 2009, la cual brindó valiosa asistencia para el desarrollo de la acuicultura (FAO, 2011).

En las figuras 2 y 4 se puede apreciar que, tanto para los aislados de *F. psychrophilum* como los de *Y. ruckeri*, las proporciones de resistencia a oxitetraciclina y florfenicol están más cercanas que los datos encontrados en los aislados resistentes a otros antibióticos, que se ven mucho más dispersos.

Si nos enfocamos en la proporción de resistencia ponderada a oxitetraciclina para *F. psychrophilum*, se destacan los aislados de Boyacioglu y colab. (2012) con una proporción de resistencia muy baja (fig 2). Esto podría deberse a que solo se consideraron los aislados resistentes según los rangos empleados en el estudio; no obstante, un 25% del total de aislados se ubicó en el rango intermedio, por lo tanto tampoco se consideran wild-type (WT).

El análisis de aislados de *Y. ruckeri* resistentes a oxitetraciclina demostró una muy alta heterogeneidad con una proporción de resistencia ponderada de 0.19. Algo a considerar es que todos los aislados proceden de un mismo país (Turquía), salvo los aislados de Ojasanya y colab. (2022), que pertenecen a Canadá. Entonces, una justificación para esos resultados tan variados es que también se presentan tendencias diferentes por regiones dentro de un mismo territorio.

Por ejemplo, en el caso de Turquía, el país cuenta con 7 regiones acuícolas principales: Marmara, Aegean, Del Mediterráneo, Mar Negro, Anatolia Central, Anatolia Oriental y Anatolia Sureste. Balta y colab. (2010) encontraron un 35.3% de resistencia a oxitetraciclina en aislados de *Y. ruckeri* procedentes de la región del Mar Negro y Anatolia Sureste. Altun y colab. (2013) encontraron un 13.3% de resistencia a oxitetraciclina en aislados de *Y. ruckeri* procedentes de la región Aegean. Onuk y colab. (2011) clasificaron sus aislados según antibiotipo. En este caso no se encontraron aislados resistentes a oxitetraciclina, pero aquellos antibiotipos que presentaron más resistencia a otros antimicrobianos pertenecían en su mayoría a las regiones del Mar Mediterráneo y el Mar Negro. Más recientemente, en otro estudio de Onuk y colab. (2019), se reportó el 66.6% de resistencia a oxitetraciclina en aislados de la región Mediterránea, 22.2% de la región Aegean y

un 11.1% de la región central de Anatolia. Es probable que los resultados reflejen una tendencia más alta en las regiones cercanas a los grandes cuerpos de agua, con mayor nivel de producción y en el caso de las regiones de Anatolia, la diferencia podría deberse al manejo propio de cada zona.

En términos generales, para *F. psychrophilum* y aislados de *Y. ruckeri* de ciertas zonas, se presenta una tendencia alta de resistencia a oxitetraciclina. Algunas de las razones que sostienen una proporción de resistencia ponderada alta son el uso generalizado de este antimicrobiano en diferentes sistemas de producción animal, su uso en medicina humana (IUPAC, 2006), el uso de antibióticos con fines no médicos o para el tratamiento de instalaciones completas de producción extensiva cuando hay evidencia de un solo caso (Onuk *et al.*, 2019; Zalewska *et al.*, 2021).

A pesar de la alta heterogeneidad en los datos correspondientes en los aislados de *F. psychrophilum* y *Y. ruckeri* resistentes a florfenicol, el análisis mostró una proporción de resistencia ponderada de 0.16 y 0.06, respectivamente (fig 2 y 4). Este resultado indica que existe resistencia, pero no es elevada a comparación de los otros antimicrobianos analizados. Esto puede deberse a que el florfenicol se utiliza únicamente en medicina veterinaria y se introdujo en el uso clínico recién a mediados de la década de 1990 (Schwarz *et al.*, 2004)

En la figura 3, lo más resaltante es la tendencia positiva de las proporciones de resistencia antimicrobiana en el continente europeo. La gran mayoría de los aislados del patógeno *F. psychrophilum* son NWT (non-wild-type), a excepción de los aislados resistentes a amoxicilina de Bruun y colab. (2000). Esto es porque el análisis toma el valor general de la resistencia de todos los aislados del estudio, pero

si vemos en el cuadro 3 y 5, se puede apreciar que en los años 1994 y 1995, el porcentaje de NWT era 0 o cercano a 0. En cambio, en los años 1997 y 1998, el porcentaje de aislados NWT incrementó a más del 35%; además, el número de aislados total de estos años fue mucho menor que los años anteriores, principalmente en 1997, que solo contó con 21 aislados. Por lo tanto, los resultados de los primeros años hacen que el promedio se incline a la izquierda.

En América se observa lo contrario. La gran mayoría mantiene sus proporciones de resistencia del lado izquierdo, es decir, los porcentajes de resistencia de aislados de *F. psychrophilum* fueron menores al 50%. El caso diferente en este grupo es el porcentaje elevado de los aislados de Miranda y colab. (2016) resistentes a oxitetraciclina. La explicación es que es el único valor ligado a oxitetraciclina, los demás valores pertenecen a otros antimicrobianos. Y ya se vio en los gráficos anteriores que hay una tendencia elevada de resistencia general a este antimicrobiano.

En la figura 5, se obtuvieron pocos datos para los continentes Europa y América. Los aislados asiáticos muestran muy alta heterogeneidad, pero una ligera tendencia a la izquierda. Los valores más altos en cuanto a proporción de resistencia corresponden a amoxicilina para los aislados de Altun y colab. (2013) y ácido oxolínico para los aislados de Onuk y colab. (2019). En el caso de los primeros, Altun y colaboradores no mencionan ni hacen hincapié sobre ese resultado tan alto (93%), pero podríamos adjudicarlo a un uso desmedido de amoxicilina en la zona. En el 2013, se utilizaba la amoxicilina comúnmente como tratamiento en la producción acuícola (Hemamalini *et al*, 2022).

De modo similar sucede para los aislados de Onuk y colab. (2019). Sin embargo, es este artículo, que incluye aislados desde el año 1991 hasta el 2017, el autor señala que los de la última década no manifestaron zonas de inhibición. Por lo que podría indicar el incremento del uso generalizado de esos antibióticos en la industria acuícola turca.

Si se observan los porcentajes de resistencia reportados para *Yersinia ruckeri* en el continente asiático en orden cronológico (cuadro 8), se puede observar un aumento progresivo para la amoxicilina y eritromicina. Esto puede deberse al uso de estos antimicrobianos como forma terapéutica o preventiva, ya que ambos pertenecían a los principales antibióticos utilizados para el tratamiento de enfermedades en la acuicultura, al menos entre los años 2008 y 2018 (Hemamalini *et al.*, 2022; Serrano & Nations, 2005). Así mismo, coincide con la información de la propagación de la resistencia antimicrobiana a través de sistemas integrados de piscicultura, donde se observa que varios de los principales países mencionados pertenecen a Asia (Watts *et al.*, 2017).

Como parte del continente americano, se consideraron dos estudios que valoraban la susceptibilidad de *Y. ruckeri* (cuadro 2). Los estudios se desarrollaron en Perú y Canadá. El primero utilizó aislados del 2018 (Mesías *et al.*, 2020) y el segundo empleó aislados de un periodo de 22 años, entre el 2000 y el 2021 (Ojasanya *et al.*, 2022). Los resultados del estudio de Perú indicaron que no existe resistencia antimicrobiana para amoxicilina, eritromicina, florfenicol, ácido oxolínico ni oxitetraciclina. En el estudio realizado con aislados de Canadá, se encontró que todos los aislados fueron susceptibles a florfenicol y solo un 0.9% fue resistente a oxitetraciclina, esto nos podría indicar que los mecanismos genéticos

de resistencia a estos antibióticos no se han seleccionado ni transmitido en las *Yersinia ruckeri* patógenas de salmónidos en el continente americano, probablemente por características genéticas propias de esta especie bacteriana.

En el caso de *Aeromonas salmonicida*, no se encontraron muchos artículos que cumplan con los criterios de inclusión, por lo que no es posible comparar el progreso en el tiempo según cada continente y es difícil considerar un incremento de porcentaje de resistencia debido a que los estudios elegidos no cuentan con la información exacta sobre los años donde se obtuvieron los aislados (cuadro 9).

El uso indiscriminado de los antimicrobianos ha llevado a plantear y normar el uso de estos por separado. Esto para evitar la resistencia cruzada con patógenos que afectan al ser humano y, en algunos casos, se han reservado familias de antibióticos para su uso distinto y exclusivo en medicina humana o veterinaria. Así, son 18 las clases de antimicrobianos aprobadas por la FDA para uso en animales productores de alimentos. Sin embargo, la OMS informó que el 57 % de todos los antimicrobianos utilizados en la producción animal son también esenciales para la medicina humana, incluyendo la amoxicilina, la colistina, las tetraciclinas, la neomicina, la lincomicina y la bacitracina. Las familias de antimicrobianos más utilizadas en medicina humana son los beta lactámicos, macrólidos y fluoroquinolonas, mientras que las tetraciclinas, beta lactámicos y sulfonamidas son las más comercializadas en el área de producción de alimentos de origen animal (Zalewska *et al.*, 2021).

También tenemos el caso de Vietnam, donde los antimicrobianos utilizados en acuicultura incluyen varios que fueron restringidos en el país años atrás. Tal es

el caso de enrofloxacin, norfloxacin, levofloxacin, ofloxacin, ciprofloxacina, cloranfenicol, nitrofurazona y metronidazol (Lulijwa *et al.*, 2020; MARD, 2014).

En Europa, el uso de antibióticos para la prevención de enfermedades y como promotores del crecimiento fue prohibido en 2001 por la Directiva de Medicamentos Veterinarios de la Unión Europea. En otros países se ha regulado; sin embargo, el 90% de la producción acuícola mundial se lleva a cabo en países en desarrollo, que carecen de regulaciones y no cumplen con las indicaciones sobre el uso de antibióticos. Aunque no hay evidencia de que los antibióticos se usen de forma rutinaria como promotores del crecimiento en la acuicultura, el uso profiláctico de antibióticos en la acuicultura ha sido común en el pasado, particularmente en el camarón y la salmonicultura, así que es probable que lo siga siendo (Watts *et al.*, 2017).

En este estudio se encontraron valores de resistencia a los antimicrobianos bastante heterogéneos. Dentro de los conceptos que nos llevan a justificar estos hallazgos podríamos considerar los valores de punto de corte clínico. Se observó que a menudo son diferentes para cada investigación. Esto también fue evidenciado por Smith (2008) en su revisión de resistencia antimicrobiana de la acuicultura donde menciona que carecemos de métodos validados para determinar si una bacteria aislada de un sistema de acuicultura debe o no clasificarse como resistente. También tenemos el hecho de que la mayoría de estudios no fueron diseñados originalmente para evaluar la relación entre la frecuencia de la presencia de bacterias RAM y la administración de antibióticos en la piscigranja.

Tampoco conocemos, en muchos de los casos, el panorama geográfico en relación a otras piscigranjas o centros de producción animal que podrían situarse cerca al sitio de colecta. Entonces, no se conoce si los resultados obtenidos pueden estar relacionados directamente a la exposición de antimicrobianos o residuos procedentes del medio ambiente circundante. De ser así existiría una presión selectiva en los microorganismos ambientales y daría paso a la proliferación de bacterias RAM (Watts *et al.*, 2017).

Los resultados observados también podrían estar influenciados por el sistema de producción. En el caso del sistema de cultivo abierto, se tiene menos control sobre el entorno y aumentan los posibles riesgos que ocasionan pérdidas en la producción. Las interacciones entre el sistema de producción y el medio ambiente facilitan la transmisión de patógenos y la presentación de enfermedades, siendo esta una de las principales causas de pérdidas en la producción (NASF, 2023; Pincinato *et al.*, 2021). Es posible que esa incidencia de patógenos, sumado a los tratamientos profilácticos o paliativos, contribuya a la selección de ARB/ARG (Bacterias y genes resistentes a los antibióticos) incrementando la proporción de resistencia encontrada.

La FAO publicó un comparativo en 1989 con las leyes y reglamentos disponibles donde se pudo clasificar la mayoría de los países desarrollados occidentales y algunos estados de planificación centralizada, tales como Canadá, USA, Nueva Zelanda, Noruega, Francia e Irlanda, en el grupo que poseía un set específico de reglas de acuicultura. Les siguió el grupo de países con algunas leyes específicas donde entraron representantes asiáticos (Singapur y Hong Kong) y Ecuador por su enfoque en los langostinos. En el tercer lugar se encontraban los

países con leyes básicas y algunas disposiciones en acuicultura. En este grupo se colocó a Portugal, República Popular del Congo, Perú, Colombia y Honduras (Van Houtte *et al.*, 1989). Si bien es cierto, Chile no figuraba, los registros a cerca de su historia con la salmonicultura relatan que no tuvieron supervisión o gran intervención por parte del gobierno hasta 2008, posteriormente a la crisis por el virus de la Anemia Infecciosa del Salmón, que los obligó a adoptar nuevas políticas y replantear el funcionamiento de su sistema de producción (Oliva *et al.*, 2009). Para poder asegurar que las regulaciones de los países tengan influencia en la presencia de resistencia antimicrobiana, sería óptimo contar con un contexto más actualizado. No obstante, que haya mayor resistencia y se presenten mecanismos que favorezcan esta situación es preocupante. En el caso de no respetar los lineamientos descritos en cada legislación, el desarrollo de la resistencia antimicrobiana y perfiles de MDR, podrían representar un problema serio de salud pública.

Otro peligro es la resistencia cruzada entre antimicrobianos de una misma clase. Por ejemplo, el florfenicol no está aprobado para uso humano, pero está relacionado con el cloranfenicol, que si se utilizaba en medicina humana (White *et al.*, 2000). También, se conoce que las cepas resistentes de patógenos de peces pueden actuar como reservorios de genes de resistencia, por lo que eventualmente podrían transferirlos a otras bacterias de importancia para la salud pública (Adams *et al.*, 1998).

Se han propuesto y utilizado estrategias alternativas para frenar la actividad de los patógenos, tales como la vacunación; la adición de probióticos y/o prebióticos; estimulación inmunológica usando factores nutricionales derivados de

fuentes bacterianas, de algas o animales (incluyendo hormonas y citocinas); terapia con fagos; desinfección del agua con la aplicación de rayos UV o realizando un tratamiento con ozono (Hemamalini *et al.*, 2022).

No obstante, una alternativa más directa de detener la propagación de la resistencia a los antimicrobianos es reducir u optimizar su aplicación. En primer lugar, al mejorar las condiciones de crianza o cultivo, los animales se mantienen sanos. Esto involucra recibir una alimentación de buena calidad y habitar en instalaciones con buena higiene. Además, se deben resaltar la importancia de unas buenas prácticas de gestión de desechos y tratamiento de aguas residuales (Zhao *et al.*, 2020).

En la producción acuícola es frecuente encontrar ciertos problemas de manejo, malas prácticas sanitarias, inconsistencias en el uso de antibióticos, deficiente planificación de ambientes, falta de regulación o supervisión del uso de antibióticos, y nulo tratamiento de residuos. Estudios sobre la comparación de sitios contaminados y no contaminados revelaron que los efluentes de aguas residuales juegan un papel importante en el aumento de patógenos resistentes a antibióticos en el ecosistema. Es por eso que los desechos de aguas residuales y los efluentes industriales deben someterse a un tratamiento adecuado antes de descargarse en el medio ambiente natural para reducir la transferencia de patógenos resistentes y la diseminación de genes de resistencia por transferencia horizontal (Fouz *et al.*, 2020; Hemamalini *et al.*, 2022).

Este trabajo aborda una problemática actual y no se han realizado revisiones sistemáticas ni mucho menos metaanálisis sobre la resistencia antimicrobiana de

los patógenos principales en la cría de salmónidos de interés alimentario. En los resultados se pudo apreciar diferentes perfiles según tipo de antibiótico y según procedencia. Además de poder visualizar en algunos casos, la progresión en el tiempo.

Algunas de las limitaciones de este estudio fueron la información incompleta sobre el origen de las muestras, ya que muchos de los artículos revisados no especificaban si se tomaron como parte de la vigilancia epidemiológica o si sucedieron durante un brote de enfermedad. También se revisaron artículos cuyos resultados incluían muestras ambientales en los perfiles de resistencia. Esto no permite generar un análisis uniforme por lo que no pudieron ser incluidos.

Otra limitante fue que los artículos escogidos no utilizaban los mismos antimicrobianos, tests de susceptibilidad, y las referencias para los rangos de inhibición o de MIC en los estudios. Tener metodologías y puntos de corte clínico diferentes afecta la interpretación de los resultados. Incluso dentro de un mismo estudio, puede haber diferentes números de aislados analizados para cada antimicrobiano y/o no se evaluaba la totalidad de ellos.

Es importante que se establezcan puntos de corte para especies de origen acuícola ya que los valores son diferentes según cada artículo de análisis de susceptibilidad o son valores muy antiguos. Por otro lado, al trabajar solo con referencias de rangos locales, se pueden obtener puntos de corte muy sesgados.

## VIII. CONCLUSIONES

En general, la oxitetraciclina muestra una tendencia positiva y alta de resistencia en aislados de *F. psychrophilum* y *Y. ruckeri* a nivel global.

De forma distinta, los aislados peruanos de *Y. ruckeri* y los aislados de *F. psychrophilum* del continente americano no son parte de las estadísticas altas de resistencia hacia la oxitetraciclina, a excepción de Chile, donde se observó un elevado porcentaje de resistencia a oxitetraciclina en *F. psychrophilum*.

Se pudo visualizar proporciones de resistencia ponderada bajas en los aislados de *F. psychrophilum* y *Y. ruckeri* del mundo, resistentes a florfenicol. Sin embargo, se debe considerar que este antibiótico es de uso relativamente reciente.

No fue posible incluir suficientes artículos con aislados de *Aeromonas salmonicida* en este trabajo. Pero se puede resaltar la alta proporción de aislados resistentes para oxitetraciclina en la mayoría de ellos, a excepción del artículo más antiguo.

## **IX. RECOMENDACIONES**

Es complejo definir la causa principal de los resultados de resistencia antimicrobiana reportados en los artículos elegidos para este estudio. Se necesita un análisis general sobre las prácticas de prevención y control de enfermedades de cada piscigranja de donde se obtuvieron los aislados. Además, se debe considerar afluentes de agua y si hay cercanía de otros centros de producción animal o lugares donde podrían verterse restos farmacológicos que hayan ocasionado la transmisión de resistencia en las bacterias.

La creciente y preocupante situación de la resistencia antimicrobiana exige emplear antimicrobianos con moderación después de tener un diagnóstico claro. Es imperativo utilizar todas las estrategias disponibles para limitar la selección de resistencia. Las alternativas son implementar estrategias para un diagnóstico temprano y uso de la técnica de antibiograma. Además de la prevención con el uso de probióticos y prebióticos, vacunación, desinfección del agua y tratamiento de residuos.

Se recomienda realizar estudios que consideren los años de aislamiento de cada muestra en el metaanálisis puesto que darán una mejor visión de la progresión en el tiempo.

## X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adams, C. A., Austin, B., Meaden, P. G., & McIntosh, D. (1998). Molecular Characterization of Plasmid-Mediated Oxytetracycline Resistance in *Aeromonas salmonicida*. *Applied and Environmental Microbiology*, *64*(11), 4194-4201. <https://doi.org/10.1128/AEM.64.11.4194-4201.1998>
2. Altun, S., Onuk, E. E., Ciftci, A., Duman, M., & Buyukekiz, A. G. (2013). Determination of Phenotypic, Serotypic and Genetic Diversity and Antibiotyping of *Yersinia ruckeri* Isolated from Rainbow Trout. *Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi*, *19*(2), 225-232. <https://doi.org/10.9775/kvfd.2012.7606>
3. Bahadir, T., Çelebi, H., Şimşek, İ., & Tulun, Ş. (2019). Antibiotic Applications in Fish Farms and Environmental Problems. *Turkish Journal of Engineering*, *3*(2), Article 2. <https://doi.org/10.31127/tuje.452921>
4. Balta, F., Sandalli, C., Kayis, S., & Ozgumus, O. B. (2010). Molecular analysis of antimicrobial resistance in *Yersinia ruckeri* strains isolated from rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) grown in commercial fish farms in Turkey. *Bulletin of the European Association of Fish Pathologists*, *30*(6), 211-219.
5. Barton, B. A. (1996). Chapter 2—General Biology of Salmonids. En W. Pennell & B. A. Barton (Eds.), *Developments in Aquaculture and Fisheries Science* (Vol. 29, pp. 29-95). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0167-9309\(96\)80005-6](https://doi.org/10.1016/S0167-9309(96)80005-6)
6. Berger, C. (2020). *La acuicultura y sus oportunidades para lograr el desarrollo sostenible en el Perú*. *1*(1), e003. <https://doi.org/10.21142/SS-0101-2020-003>

7. Boyacioglu, M., & Akar, F. (2012). Isolation of *Flavobacterium psychrophilum* Causing Rainbow Trout Fry Syndrome and Determination of an Effective Antibacterial Treatment in Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*) Fry. *Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi*, *18*(2), 197-203.
8. Bruun, M. S., Schmidt, A. S., Madsen, L., & Dalsgaard, I. (2000). Antimicrobial resistance patterns in Danish isolates of *Flavobacterium psychrophilum*. *Aquaculture*, *187*(3), 201-212. [https://doi.org/10.1016/S0044-8486\(00\)00310-0](https://doi.org/10.1016/S0044-8486(00)00310-0)
9. Burrige, L., Weis, J. S., Cabello, F., Pizarro, J., & Bostick, K. (2010). Chemical use in salmon aquaculture: A review of current practices and possible environmental effects. *Aquaculture*, *306*(1), 7-23. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2010.05.020>
10. Buschmann, A. H., Tomova, A., López, A., Maldonado, M. A., Henríquez, L. A., Ivanova, L., Moy, F., Godfrey, H. P., & Cabello, F. C. (2012). Salmon Aquaculture and Antimicrobial Resistance in the Marine Environment. *PLOS ONE*, *7*(8), e42724. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042724>
11. Cabello, F. C. (2006). Heavy use of prophylactic antibiotics in aquaculture: A growing problem for human and animal health and for the environment. *Environmental Microbiology*, *8*(7), 1137-1144. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2006.01054.x>
12. Cabello, F. C., Godfrey, H. P., Tomova, A., Ivanova, L., Dölz, H., Millanao, A., & Buschmann, A. H. (2013). Antimicrobial use in aquaculture re-examined: Its relevance to antimicrobial resistance and to animal and human

- health. *Environmental Microbiology*, 15(7), 1917-1942.  
<https://doi.org/10.1111/1462-2920.12134>
13. Calvez, S., Gantelet, H., Blanc, G., Douet, D.-G., & Daniel, P. (2014). *Yersinia ruckeri* Biotypes 1 and 2 in France: Presence and antibiotic susceptibility. *Diseases of Aquatic Organisms*, 109(2), 117-126.  
<https://doi.org/10.3354/dao02725>
  14. Cipriano, R. C. (2001). *Aeromonas hydrophila* and motile aeromonad septicemias of fish. En *Fish Disease Leaflet* (Reporte N.º 68; Fish Disease Leaflet, p. 25). U.S. Fish and Wildlife Service.  
[https://pubs.er.usgs.gov/publication/fdl68\\_2001](https://pubs.er.usgs.gov/publication/fdl68_2001)
  15. Chopra, I., & Roberts, M. (2001). Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 65(2), 232-260.  
<https://doi.org/10.1128/MMBR.65.2.232-260.2001>
  16. Dalsgaard, I., & Madsen, L. (2000). Bacterial pathogens in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum), reared at Danish freshwater farms. *Journal of Fish Diseases*, 23(3), 199-209. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2761.2000.00242.x>
  17. Del Cerro, A., Marquez, I., & Prieto, J. M. (2010). Genetic diversity and antimicrobial resistance of *Flavobacterium psychrophilum* isolated from cultured rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum), in Spain. *Journal of Fish Diseases*, 33(4), 285-291. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2761.2009.01120.x>

18. Duman, M., Altun, S., Cengiz, M., Saticioglu, I. B., Buyukekiz, A. G., & Sahinturk, P. (2017). Genotyping and antimicrobial resistance genes of *Yersinia ruckeri* isolates from rainbow trout farms. *Diseases of Aquatic Organisms*, 125(1), 31-44. <https://doi.org/10.3354/dao03132>
19. Durmaz, Y., Onuk, E. E., & Ciftci, A. (2012). Investigation of the presence and antibiotic susceptibilities of *Flavobacterium psychrophilum* in rainbow trout farms (*Oncorhynchus mykiss* Walbaum, 1792) in The Middle and Eastern Black Sea Regions of Turkey. *Ankara Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi*, 59(2), 141-146. [https://doi.org/10.1501/Vetfak\\_0000002516](https://doi.org/10.1501/Vetfak_0000002516)
20. FAO. (2011). *Türkiye — National Aquaculture Sector Overview*. [https://www.fao.org/fishery/en/countrysector/naso\\_turkey](https://www.fao.org/fishery/en/countrysector/naso_turkey)
21. FAO. (2021). *Fisheries and Aquaculture — Aquatic Sciences and Fisheries Abstracts (ASFA) — Top 10 species groups in global aquaculture 2019*. <https://www.fao.org/fishery/en/openasfa/79dee36e-f85e-4ce4-a635-33f47efb5db5>
22. FAO. (2022a). *Fisheries and Aquaculture — National Aquaculture Sector Overview* — *Chile*. <https://www.fao.org/fishery/en/countrysector/cl/es?lang=es>
23. FAO. (2022b). *In Brief to The State of World Fisheries and Aquaculture 2022. Towards Blue Transformation*. (p. 32). <https://doi.org/10.4060/cc0461en>
24. Faruk, M. A. R. (2002). A Review on Rainbow Trout Fry Syndrome (RTFS). *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 5(2), 230-233. <https://doi.org/10.3923/pjbs.2002.230.233>

25. Fortt, A. (2007). *Uso y abuso de Antibióticos en la Salmonicultura* (p. 14). OCEANA. <https://oceana.org/reports/uso-y-abuso-de-antibioticos-en-la-salmonicultura/>
26. Furones, M. D., Rodgers, C. J., & Munn, C. B. (1993). *Yersinia ruckeri*, the causal agent of enteric redmouth disease (ERM) in fish. *Annual Review of Fish Diseases*, 3, 105-125. [https://doi.org/10.1016/0959-8030\(93\)90031-6](https://doi.org/10.1016/0959-8030(93)90031-6)
27. Gibello, A., Porrero, M. C., Blanco, M. M., Vela, A. I., Liébana, P., Moreno, M. A., Fernández-Garayzábal, J. F., & Domínguez, L. (2004). Analysis of the *gyrA* Gene of Clinical *Yersinia ruckeri* Isolates with Reduced Susceptibility to Quinolones. *Applied and Environmental Microbiology*, 70(1), 599-602. <https://doi.org/10.1128/AEM.70.1.599-602.2004>
28. Haidich, A. B. (2010). Meta-analysis in medical research. *Hippokratia*, 14(Suppl 1), 29-37.
29. Hemamalini, N., Shanmugam, S. A., Kathirvelpandian, A., Deepak, A., Kaliyamurthi, V., & Suresh, E. (2022). A critical review on the antimicrobial resistance, antibiotic residue and metagenomics-assisted antimicrobial resistance gene detection in freshwater aquaculture environment. *Aquaculture Research*, 53(2), 344-366. <https://doi.org/10.1111/are.15601>
30. Henriquez, H., Evrard, O., Kronvall, G., & Avendaño-Herrera, R. (2012). Antimicrobial susceptibility and plasmid profiles of *Flavobacterium psychrophilum* strains isolated in Chile. *Aquaculture*, 354–355, 38-44. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2012.04.034>
31. Hesami, S., Parkman, J., MacInnes, J. I., Gray, J. T., Gyles, C. L., & Lumsden, J. S. (2010). Antimicrobial Susceptibility of *Flavobacterium psychrophilum*

- Isolates from Ontario. *Journal of Aquatic Animal Health*, 22(1), 39-49.  
<https://doi.org/10.1577/H09-008.1>
32. Higgins, J. P. T., Thompson, S. G., Deeks, J. J., & Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 327(7414), 557-560. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>
33. Huang, Y., Michael, G. B., Becker, R., Kaspar, H., Mankertz, J., Schwarz, S., Runge, M., & Steinhagen, D. (2014). Pheno- and genotypic analysis of antimicrobial resistance properties of *Yersinia ruckeri* from fish. *Veterinary Microbiology*, 171(3-4), 406-412.  
<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2013.10.026>
34. Hurtado, C. L. (2019). *Caracterización fenotípica y molecular de la resistencia antimicrobiana de Aeromonas salmonicida aisladas de truchas arcoíris (Oncorhynchus mykiss) provenientes de cuatro regiones de la sierra del Perú* [Tesis de Maestría, Universidad Peruana Cayetano Heredia].  
<https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/7237>
35. IUPAC. (2006). *Analogue-based Drug Discovery* (J. Fischer & C. R. Ganellin, Eds.; 1.a ed.). Wiley. <https://doi.org/10.1002/3527608001>
36. Izumi, S., & Aranishi, F. (2004). Relationship between gyrA mutations and quinolone resistance in *Flavobacterium psychrophilum* isolates. *Applied and Environmental Microbiology*, 70(7), 3968-3972.  
<https://doi.org/10.1128/AEM.70.7.3968-3972.2004>
37. Jacobs, L., & Chenia, H. Y. (2007). Characterization of integrons and tetracycline resistance determinants in *Aeromonas* spp. Isolated from South

- African aquaculture systems. *International Journal of Food Microbiology*, 114(3), 295-306. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2006.09.030>
38. Janda, J. M., & Abbott, S. L. (2010). The Genus *Aeromonas*: Taxonomy, Pathogenicity, and Infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 23(1), 35-73. <https://doi.org/10.1128/CMR.00039-09>
39. Joseph, S. W., & Carnahan, A. (1994). The isolation, identification, and systematics of the motile *Aeromonas* species. *Annual Review of Fish Diseases*, 4, 315-343. [https://doi.org/10.1016/0959-8030\(94\)90033-7](https://doi.org/10.1016/0959-8030(94)90033-7)
40. Kang, H.-S., Lee, S.-B., Shin, D., Jeong, J., Hong, J.-H., & Rhee, G.-S. (2018). Occurrence of veterinary drug residues in farmed fishery products in South Korea. *Food Control*, 85, 57-65. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2017.09.019>
41. Kirkan, S., Göksoy, E. O., & Kaya, O. (2003). Isolation and antimicrobial susceptibility of *Aeromonas salmonicida* in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) in turkey hatchery farms. *Journal of Veterinary Medicine. B, Infectious Diseases and Veterinary Public Health*, 50(7), 339-342. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0450.2003.00671.x>
42. Kirkan, S., Goksoy, E. O., Kaya, O., & Tekbiyik, S. (2006). In-vitro antimicrobial susceptibility of pathogenic bacteria in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*, Walbaum). *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 30(3), 337-341.
43. Kırkan, Ş., Göksoy, E. Ö., & Kaya, O. (2003). Isolation and Antimicrobial Susceptibility of *Aeromonas salmonicida* in rainbow trout (*Oncorhynchus*

- mykiss) in Turkey Hatchery Farms. *Journal of Veterinary Medicine, Series B*, 50(7), 339-342. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0450.2003.00671.x>
44. Kum, C., Kirkan, S., Sekkin, S., Akar, F., & Boyacioglu, M. (2008). Comparison of In Vitro Antimicrobial Susceptibility in *Flavobacterium psychrophilum* Isolated from Rainbow Trout Fry. *Journal of Aquatic Animal Health*, 20(4), 245-251. <https://doi.org/10.1577/H07-040.1>
45. Lulijwa, R., Rupia, E. J., & Alfaro, A. C. (2020). Antibiotic use in aquaculture, policies and regulation, health and environmental risks: A review of the top 15 major producers. *Reviews in Aquaculture*, 12(2), 640-663. <https://doi.org/10.1111/raq.12344>
46. MARD. (2014). *Promulgation of List of Banned and Restricted Drugs, Chemicals, and Antibiotics* (Circular No. 08/VBHN-BNNPTNT). Bộ Nông nghiệp và Phát triển Nông thôn. <https://vanbanphapluat.co/circular-no-08-vbhn-bnnptnt-2014-list-of-banned-restricted-drugs-chemicals-antibiotics>
47. Márquez Lara, D. (2008). Residuos químicos en alimentos de origen animal: Problemas y desafíos para la inocuidad alimentaria en Colombia. *Ciencia y Tecnología Agropecuaria*, 9(1), 124-153.
48. Mesías, F., Llanco, L., Serrano-Martínez, E., Hurtado, C., Rodríguez, T., & Smith, P. (2020). Antimicrobial sensitivity of pathogenic *Yersinia ruckeri* from central and southern highlands of Peru. *Journal of Fish Diseases*, 43(5), 631-633. <https://doi.org/10.1111/jfd.13143>
49. Midtlyng, P. J., Grave, K., & Horsberg, T. E. (2011). What has been done to minimize the use of antibacterial and antiparasitic drugs in Norwegian

- aquaculture? *Aquaculture Research*, 42(s1), 28-34.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2109.2010.02726.x>
50. Miranda, C. D., Godoy, F., & Lee, M. (2018). Current Status of the Use of Antibiotics and the Antimicrobial Resistance in the Chilean Salmon Farms. *Frontiers in Microbiology*, 9, 1284. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01284>
51. Miranda, C. D., Smith, P., Rojas, R., Contreras-Lynch, S., & Alonso Vega, J. M. (2016). Antimicrobial Susceptibility of *Flavobacterium psychrophilum* from Chilean Salmon Farms and Their Epidemiological Cut-Off Values Using Agar Dilution and Disk Diffusion Methods. *Frontiers in Microbiology*, 7, 12. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01880>
52. NASF. (2023). Open and closed containments. *North Atlantic Salmon Fund*. <https://nasf.is/en/open-and-closed-containments/>
53. Nelson, J. S. (1994). *Fishes of the world* (3.a ed.). John Wiley & Sons, Inc. New York. 600 p
54. OCEANA. (2018). *Uso de antibióticos en la salmonicultura chilena: Causas, efectos y riesgos asociados* (p. 58) [Revisión bibliográfica]. OCEANA. <https://chile.oceana.org/informes/uso-de-antibioticos-en-la-salmonicultura-chilena-causas-efectos-y-riesgos/>
55. OESA. (2020). *¿Qué es la acuicultura?* Observatorio Español de Acuicultura. <https://www.observatorio-acuicultura.es/conocenos/que-es-la-acuicultura>
56. Ojasanya, R. A., Gardner, I. A., Groman, D. B., Saksida, S., Saab, M. E., & Thakur, K. K. (2022). Antimicrobial Susceptibility Profiles of Bacteria Commonly Isolated from Farmed Salmonids in Atlantic Canada (2000-2021). *Veterinary Sciences*, 9(4), 159. <https://doi.org/10.3390/vetsci9040159>

57. OMS. (2020). *Resistencia a los antimicrobianos*. Organización Mundial de la Salud. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
58. Onuk, E. E., Ciftci, A., Findik, A., Ciftci, G., Altun, S., Balta, F., Ozer, S., & Coban, A. Y. (2011). Phenotypic and molecular characterization of *Yersinia ruckeri* isolates from Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*, Walbaum, 1792) in Turkey. *Berliner Und Munchener Tierarztliche Wochenschrift*, 124(7-8), 320-328. <https://doi.org/10.2376/0005-9366-124-320>
59. Onuk, E. E., Didinen, B. I., Ciftci, A., Yardimci, B., & Pekmezci, G. Z. (2019). Molecular characterization of antibiotic resistance in *Yersinia ruckeri* isolates from Turkey. *Bulletin of the European Association of Fish Pathologists*, 39(4), 145-155.
60. Papich, M. G. (2016). Oxytetracycline. En M. G. Papich (Ed.), *Saunders Handbook of Veterinary Drugs (Fourth Edition)* (pp. 595-598). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-24485-5.00433-2>
61. Pham, D. K., Chu, J., Do, N. T., Brose, F., Degand, G., Delahaut, P., De Pauw, E., Douny, C., Van Nguyen, K., Vu, T. D., Scippo, M.-L., & Wertheim, H. F. L. (2015). Monitoring Antibiotic Use and Residue in Freshwater Aquaculture for Domestic Use in Vietnam. *Ecohealth*, 12(3), 480-489. <https://doi.org/10.1007/s10393-014-1006-z>
62. Pickens, L. B., & Tang, Y. (2010). Oxytetracycline Biosynthesis. *The Journal of Biological Chemistry*, 285(36), 27509-27515. <https://doi.org/10.1074/jbc.R110.130419>

63. Pickering, A. D. (1992). Rainbow trout husbandry: Management of the stress response. *Aquaculture*, 100(1), 125-139. [https://doi.org/10.1016/0044-8486\(92\)90354-N](https://doi.org/10.1016/0044-8486(92)90354-N)
64. Pincinato, R. B., Asche, F., Bleie, H., Skrudland, A., & Stormoen, M. (2021). Factors influencing production loss in salmonid farming. *Aquaculture*, 532, 736034.
65. Pons, M. J., Toro, M. de, Medina, S., Sáenz, Y., & Blázquez, J. R. (2020). Antimicrobianos, resistencia antibacteriana y salud sostenible. *South Sustainability*, 1(1), 1. <https://doi.org/10.21142/SS-0101-2020-001>
66. Roberts, M. (2005). Update on acquired tetracycline resistance genes. *FEMS Microbiology Letters*, 245(2), 195-203. <https://doi.org/10.1016/j.femsle.2005.02.034>
67. Roberts, M. (2021a). *Distribution of tet resistance genes among Gram-negative bacteria*. <http://faculty.washington.edu/marilynr/tetweb2.pdf>
68. Roberts, M. (2021b). *Mechanism of resistance for characterized tet and otr genes*. <http://faculty.washington.edu/marilynr/tetweb1.pdf>
69. Romero, J., Feijoo, C. G., & Navarrete, P. (2012). Antibiotics in Aquaculture – Use, Abuse and Alternatives. En *Health and Environment in Aquaculture*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/28157>
70. Santos, L., & Ramos, F. (2018). Antimicrobial resistance in aquaculture: Current knowledge and alternatives to tackle the problem. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 52(2), 135-143. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.03.010>

71. Schwarz, S., Kehrenberg, C., Doublet, B., & Cloeckaert, A. (2004). Molecular basis of bacterial resistance to chloramphenicol and florfenicol. *FEMS Microbiology Reviews*, 28(5), 519-542. <https://doi.org/10.1016/j.femsre.2004.04.001>
72. SERNAPESCA. (2021). *Informe sobre uso de antimicrobianos en la Salmonicultura Nacional* (p. 13). SERNAPESCA.
73. Serrano, P. H., & Nations, F. and A. O. of the U. (2005). *Responsible Use of Antibiotics in Aquaculture* (Vol. 469). Food & Agriculture Org.
74. Shah, S. Q. A., Nilsen, H., Bottolfsen, K., Colquhoun, D. J., & Sorum, H. (2012). DNA Gyrase and Topoisomerase IV Mutations in Quinolone-Resistant *Flavobacterium psychrophilum* Isolated from Diseased Salmonids in Norway. *Microbial Drug Resistance*, 18(2), 207-214. <https://doi.org/10.1089/mdr.2011.0142>
75. Smith, P. (2008). Antimicrobial resistance in aquaculture. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*, 27(1), 243-264.
76. Soderlund, R., Hakhverdyan, M., Aspan, A., & Jansson, E. (2018). Genome analysis provides insights into the epidemiology of infection with *Flavobacterium psychrophilum* among farmed salmonid fish in Sweden. *Microbial Genomics*, 4(12), 5. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000241>
77. Starliper, C. E. (2011). Bacterial coldwater disease of fishes caused by *Flavobacterium psychrophilum*. *Journal of Advanced Research*, 2(2), 97-108. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2010.04.001>
78. Stentiford, G., Bateman, I., Hinchliffe, S., Bass, D., Hartnell, R., Santos, E., Devlin, M., Feist, S., Taylor, N., Verner-Jeffreys, D., van Aerle, R., Peeler, E.,

- Higman, W., Smith, L., Baines, R., Behringer, D. C., Katsiadaki, I., Froehlich, H., & Tyler, C. (2020). Sustainable aquaculture through the One Health lens. *Nature Food*, 1(8), 1-7. <https://doi.org/10.1038/s43016-020-0127-5>
79. Towers, L. (2010). How to farm rainbow trout. The Fish Site. <https://thefishsite.com/articles/cultured-aquaculture-species-rainbow-trout>
80. USP. (2003). Veterinary Pharmaceutical Information Monographs – Antibiotics. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 26(s2), 1-271. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051X.26.s2.1.x>
81. Watts, J. E. M., Schreier, H. J., Lanska, L., & Hale, M. S. (2017). The Rising Tide of Antimicrobial Resistance in Aquaculture: Sources, Sinks and Solutions. *Marine Drugs*, 15(6), Article 6. <https://doi.org/10.3390/md15060158>
82. White, D. G., Hudson, C., Maurer, J. J., Ayers, S., Zhao, S., Lee, M. D., Bolton, L., Foley, T., & Sherwood, J. (2000). Characterization of Chloramphenicol and Florfenicol Resistance in *Escherichia coli* Associated with Bovine Diarrhea. *Journal of Clinical Microbiology*, 38(12), 4593-4598
83. WWF. (2012). *Responsible Salmon Aquaculture Standards*. World Wildlife Fund. <https://www.worldwildlife.org/publications/responsible-salmon-aquaculture-standards-final-draft>
84. WWF. (2022). *Farmed Salmon*. World Wildlife Fund. <https://www.worldwildlife.org/industries/farmed-salmon>
85. Zalewska, M., Błażejewska, A., Czapko, A., & Popowska, M. (2021). Antibiotics and Antibiotic Resistance Genes in Animal Manure –

Consequences of Its Application in Agriculture. *Frontiers in Microbiology*, 12.  
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2021.610656>

86. Zhao, Y., Yang, Q. E., Zhou, X., Wang, F.-H., Muurinen, J., Virta, M. P., Brandt, K. K., & Zhu, Y.-G. (2020). Antibiotic resistome in the livestock and aquaculture industries: Status and solutions. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 51(19), 2159-2196.  
<https://doi.org/10.1080/10643389.2020.1777815>

## XI. ANEXOS

Cuadro 1. Estudios incluidos en la revisión sistemática

Nº de ref.	Referencia	Especie	País	Bacteria	Método	Periodo de colección de aislados
1	Bruun <i>et al</i> , 2000	<i>O. mykiss</i>	Dinamarca	<i>F. psychrophilum</i>	Dilución en agar	1994 - 1998
2	Dalsgaard & Madsen, 2000	<i>O. mykiss</i>	Dinamarca	<i>Y. ruckeri</i> , <i>A. salmonicida</i> , <i>F. psychrophilum</i>	Difusión en agar	1994 - 1995
3	Kirkan <i>et al</i> , 2003	<i>O. mykiss</i>	Turquía	<i>A. salmonicida</i>	Difusión de disco	ND
4	Izumi & Aranishi, 2004	<i>O. mykiss</i>	Japón	<i>F. psychrophilum</i>	Dilución en caldo	1991 - 1998
5	Gibello <i>et al</i> , 2004	<i>O. mykiss</i>	España	<i>Y. ruckeri</i>	Difusión de disco y Microdilución microtiter plates	1994 - 2002
6	Kirkan <i>et al</i> , 2006	<i>O. mykiss</i>	Turquía	<i>A. salmonicida</i> y <i>Y. ruckeri</i>	E-test y Dilución en agar	2000 - 2004
7	Kum <i>et al</i> , 2008	<i>O. mykiss</i>	Turquía	<i>F. psychrophilum</i>	Difusión de disco y Dilución en agar	ND
8	Del Cerro <i>et al</i> , 2010	<i>O. mykiss</i>	España	<i>F. psychrophilum</i>	Dilución en caldo	2005 - 2008
9	Balta <i>et al</i> , 2010	<i>O. mykiss</i>	Turquía	<i>Y. ruckeri</i>	Difusión de disco	2001 - 2008
10	Onuk <i>et al</i> , 2011	<i>O. mykiss</i>	Turquía	<i>Y. ruckeri</i>	Difusión de disco	1997 - 2008
11	Boyacioglu <i>et al</i> , 2012	<i>O. mykiss</i>	Turquía	<i>F. psychrophilum</i>	Difusión de disco	ND
12	Durmaz <i>et al</i> , 2012	<i>O. mykiss</i>	Turquía	<i>F. psychrophilum</i>	Difusión de disco	2008 - 2010
13	Shah <i>et al</i> , 2012	<i>O. mykiss</i> y <i>S. salar</i>	Noruega	<i>F. psychrophilum</i>	Difusión de disco y Dilución en caldo	1997 - 2008
14	Altun <i>et al</i> , 2013	<i>O. mykiss</i>	Turquía	<i>Y. ruckeri</i>	Difusión de disco	2009 - 2010
15	Huang <i>et al</i> , 2014	<i>O. mykiss</i>	Alemania	<i>Y. ruckeri</i>	Dilución en caldo	2004 - 2012
16	Calvez <i>et al</i> , 2014	<i>O. mykiss</i>	Francia	<i>Y. ruckeri</i>	Difusión de disco y sensititre plates	2005 - 2009
17	Miranda <i>et al</i> , 2016	<i>O. mykiss</i> y <i>S. salar</i>	Chile	<i>F. psychrophilum</i>	Difusión de disco y Dilución en agar	ND
18	Söderlund <i>et al</i> , 2018	<i>O. mykiss</i>	Suecia	<i>F. psychrophilum</i>	Dilución en caldo	2014 - 2016
19	Hurtado <i>et al</i> , 2019	<i>O. mykiss</i>	Perú	<i>A. salmonicida</i>	Difusión de disco	2017 - 2018
20	Saticioglu <i>et al</i> , 2019	<i>O. mykiss</i>	Turquía	<i>F. psychrophilum</i>	Dilución en caldo	2014 - 2017
21	Mesías, 2019	<i>O. mykiss</i>	Perú	<i>Y. ruckeri</i>	Difusión de disco	2018
22	Onuk <i>et al</i> , 2019	<i>O. mykiss</i>	Turquía	<i>Y. ruckeri</i>	Difusión de disco	1991 - 2017
23	Ojasanya <i>et al</i> , 2022	<i>O. mykiss</i> y <i>S. salar</i>	Canadá	<i>Y. ruckeri</i> , <i>A. salmonicida</i> (atypical), <i>A. salmonicida</i> (typical), <i>F. psychrophilum</i>	Difusión de disco	2000 - 2021

ND: No data

Cuadro 2. Resistencia reportada para *Y. ruckeri*

Periodo de colección de aislados	Referencia	*Resistencia (%)						
		N <sup>a</sup>	AMX	E	FFC	FLQ	OA	OXT
1994 - 1995	Dalsgaard & Madsen, 2000	38	0	-	-	-	0	0
1994 - 2002	Gibello <i>et al</i> , 2004	7	-	-	-	-	42.86	-
2000 - 2004	Kirkan <i>et al</i> , 2006	10	-	40	-	-	-	-
1997 - 2008	Onuk <i>et al</i> , 2011	97	24.74	53.6	-	-	-	0
2001 - 2008	Balta <i>et al</i> , 2010	116	-	-	4.2	-	11.1	35.3
2005 - 2009	Calvez <i>et al</i> , 2014	121	0	76	2.48	0.83	0	0
2009 - 2010	Altun <i>et al</i> , 2013	15	93.3	100	20	-	-	13.33
2004 - 2012	Huang <i>et al</i> , 2014	82	-	-	0	-	-	-
1991 - 2017	Onuk <i>et al</i> , 2019	25	19.23	3.8	23.08	15.38	84.6	26.9
2018	Mesías <i>et al</i> , 2019	43	0	0	0	-	0	0
2000 - 2021	Ojasanya <i>et al</i> , 2022	127	-	-	0	-	-	0.9

AMX: amoxicilina, E: eritromicina, FFC: Florfenicol, FLQ: flumequina, OA: ácido oxolánico, OXT:

Oxitetraciclina. <sup>a</sup>Número de aislados \*Resistencia: Proporción de aislados resistentes al antibiótico.

Cuadro 3. Resistencia reportada para *F. psychrophilum*

Periodo de colección de aislados	Referencia	N <sup>a</sup>	*Resistencia (%)				
			AMX	E	FFC	OA	OXT
1991	Izumi & Aranishi, 2004	1	-	-	-	0	-
1994	Izumi & Aranishi, 2004	1	-	-	-	0	-
1994	Dalsgaard & Madsen, 2000	ND	0	-	-	59	53
1994	Bruun <i>et al.</i> , 2000	128	0	-	0	64.06	70.31
1995	Bruun <i>et al.</i> , 2000	141	0.71	-	0	41.13	60.28
1995	Dalsgaard & Madsen, 2000	ND	0	-	-	52	76
1996	Izumi & Aranishi, 2004	1	-	-	-	0	-
1997	Shah <i>et al.</i> , 2012	ND	-	-	0	0	-
1997	Bruun <i>et al.</i> , 2000	21	47.61	-	0	100	66.67
1998	Bruun <i>et al.</i> , 2000	97	35.05	-	0	96.91	75.26
1998	Izumi & Aranishi, 2004	3	-	-	-	100	-
2000	Shah <i>et al.</i> , 2012	ND	-	-	0	0	-
2005	Del Cerro <i>et al.</i> , 2010	1	-	-	0	-	100
2006	Del Cerro <i>et al.</i> , 2010	2	-	-	0	-	50
2007	Del Cerro <i>et al.</i> , 2010	7	-	-	0	-	85.71
ND	Kum <i>et al.</i> , 2008	20	-	DD 65	DD 25	-	DD 20
			-	AD 100	AD 25	-	AD 75
2008	Shah <i>et al.</i> , 2012	ND	-	-	0	0	-
2004 - 2008	Shah <i>et al.</i> , 2012	16	-	-	0	100	-
2008	Del Cerro <i>et al.</i> , 2010	15	-	-	0	-	80
ND	Boyacioglu <i>et al.</i> , 2012	20	-	45	30	-	20
2008 - 2010	Durmaz <i>et al.</i> , 2012	5	100	80	-	20	0
ND	Miranda <i>et al.</i> , 2016	123	DD 10	-	DD 8	DD 44	DD 64
			AD 24	-	AD 2	AD 45	AD 70
2014	Söderlund <i>et al.</i> , 2018	3	-	-	0	100	100
2016	Söderlund <i>et al.</i> , 2018	1	-	-	0	0	100
2014 - 2017	Saticioglu <i>et al.</i> , 2019	25	0	20	0	88	80
2000 - 2021	Ojasanya <i>et al.</i> , 2022	6	-	-	12.5	-	0

AMX: amoxicilina, E: eritromicina, FFC: Florfenicol, OA: ácido oxolínico, OXT: Oxitetraciclina. DD: Difusión de disco, AD: Dilución en agar. ND: No data. <sup>a</sup> Número de aislados. \*Resistencia: Proporción de aislados resistentes al antibiótico.

Cuadro 4. Resistencia reportada para *A. salmonicida*

Periodo de colección de aislados	Referencia	N <sup>a</sup>	*Resistencia (%)				
			AMX	E	FFC	OA	OXT
1994 - 1995	Dalsgaard & Madsen, 2000	24	0	-	-	0	0
ND	Kirkan <i>et al.</i> , 2003	3	-	100	-	-	100
2000 - 2004	Kirkan <i>et al.</i> , 2006	3	-	100	-	-	-
2017 - 2018	Hurtado <i>et al.</i> , 2019	28	96	-	4	57	64
2000 - 2021	Ojasanya <i>et al.</i> , 2022	38 <sup>b</sup>	-	-	11.7	-	95.5
		16 <sup>c</sup>	-	-	27.6	-	58.6

AMX: amoxicilina, E: eritromicina, FFC: Florfenicol, OA: ácido oxolínico, OXT: Oxitetraciclina. ND: No data. <sup>a</sup> Número de aislados. <sup>b</sup> *A. salmonicida atypical*. <sup>c</sup> *A. salmonicida typical*. \*Resistencia: Proporción de aislados resistentes al antibiótico.

Cuadro 5. Resistencia reportada para *F. psychrophilum* en el continente europeo

Periodo de colección de aislados	N° de ref.	País	N <sup>a</sup>	*Resistencia (%)			
				AMX	FFC	OA	OXT
1994	2	Dinamarca	ND	0	-	59	53
1994	1	Dinamarca	128	0	0	64.06	70.31
1995	1	Dinamarca	141	0.71	0	41.13	60.28
1995	2	Dinamarca	ND	0	-	52	76
1997	1	Dinamarca	21	47.61	0	100	66.67
1997	13	Noruega	ND	-	0	0	-
1998	1	Dinamarca	97	35.05	0	96.91	75.26
2000	13	Noruega	ND	-	0	0	-
2005	8	España	1	-	0	-	100
2006	8	España	2	-	0	-	50
2007	8	España	7	-	0	-	85.71
2008	8	España	15	-	0	-	80
2008	13	Noruega	ND	-	0	0	-
2004 - 2008	13	Noruega	16	-	0	100	-
2014	18	Suecia	3	-	0	100	100
2016	18	Suecia	1	-	0	0	100

AMX: amoxicilina, FFC: Florfenicol, OA: ácido oxolínico, OXT: Oxitetraciclina. ND: No data. <sup>a</sup> Número de aislados. \*Resistencia: Proporción de aislados resistentes al antibiótico.

Cuadro 6. Resistencia reportada para *F. psychrophilum* en el continente asiático

Periodo de colección de aislados	N° de ref.	País	N <sup>a</sup>	*Resistencia (%)			
				E	FFC	OA	OXT
1991	4	Japón	1	-	-	0	-
1994	4	Japón	1	-	-	0	-
1996	4	Japón	1	-	-	0	-
1998	4	Japón	3	-	-	100	-
ND	7	Turquía	20	DD 65	DD 25	-	DD 20
				AD 100	AD 25	-	AD 75
ND	11	Turquía	20	45	30	-	20
2008 - 2010	12	Turquía	5	80	-	20	0
2014 - 2017	20	Turquía	25	20	0	88	80

E: eritromicina, FFC: Florfenicol, OA: ácido oxolínico, OXT: Oxitetraciclina. ND: No data. DD: Difusión de disco. AD: Dilución en agar. <sup>a</sup> Número de aislados. \*Resistencia: Proporción de aislados resistentes al antibiótico.

Cuadro 7. Resistencia reportada para *Y. ruckeri* en el continente europeo

Periodo de colección de aislados	Nº de ref.	País	N <sup>a</sup>	*Resistencia (%)			
				AMX	FFC	OA	OXT
1994	2	Dinamarca	ND	0	-	0	0
1994	5	España	1	-	-	0	-
1995	2	Dinamarca	ND	0	-	0	0
1997	5	España	1	-	-	0	-
1998	5	España	2	-	-	0	-
2001	5	España	2	-	-	100	-
2002	5	España	1	-	-	100	-
2005 - 2009	16	Francia	121	0	2.48	0	0
2004 - 2012	15	Alemania	82	-	0	-	-

AMX: amoxicilina, FFC: Florfenicol, OA: ácido oxolínico, OXT: Oxitetraciclina. ND: No data. <sup>a</sup> Número de aislados. \*Resistencia: Proporción de aislados resistentes al antibiótico.

Cuadro 8. Resistencia reportada para *Y. ruckeri* en el continente asiático

Periodo de colección de aislados	Nº de ref.	País	N <sup>a</sup>	*Resistencia (%)				
				AMX	E	FFC	OA	OXT
1997	10	Turquía	1	0	-	-	-	0
1998	10	Turquía	2	0	-	-	-	0
2001	10	Turquía	1	0	-	-	-	0
2002	10	Turquía	1	0	-	-	-	0
2000 - 2004	6	Turquía	10	-	40	-	-	-
2004	10	Turquía	5	20	-	-	-	0
2005	10	Turquía	37	24.32	-	-	-	0
2006	10	Turquía	15	26.67	-	-	-	0
2007	10	Turquía	25	24	-	-	-	0
2008	10	Turquía	10	40	-	-	-	0
2001 - 2008	9	Turquía	116	-	-	4.2	11.1	35.3
2009	14	Turquía	4	100	100	50	-	25
2010	14	Turquía	11	90.91	100	9.09	-	9.09
1991 - 2017	22	Turquía	25	19.23	3.8	23.08	84.6	26.9

AMX: amoxicilina, E: eritromicina, FFC: Florfenicol, OA: ácido oxolínico, OXT: Oxitetraciclina. <sup>a</sup> Número de aislados. \*Resistencia: Proporción de aislados resistentes al antibiótico.

Cuadro 9. Resistencia reportada para *A. salmonicida* según distribución geográfica

Periodo de colección de aislados	N° de ref.	Continente	País	N <sup>a</sup>	*Resistencia (%)			tipo
					AMX	FFC	OXT	
1994 - 1995	2	Europa	Dinamarca	24	0	-	0	-
ND	3	Asia	Turquía	3	-	-	100	-
2017 - 2018	19	América Sur	Perú	28	96	4	64	-
2000 - 2021	23	América Norte	Canadá	38	-	11.7	95.5	atypical
2001 - 2021	23	América Norte	Canadá	16	-	27.6	58.6	typical

AMX: amoxicilina, FFC: Florfenicol, OXT: Oxitetraciclina. ND: No data. <sup>a</sup> Número de aislados. \*Resistencia: Proporción de aislados resistentes al antibiótico.