CRHIAM
CENTRO DE RECURSOS HÍDRICOS PARA LA AGRICULTURA Y LA MINERÍA

ANID/FONDAP/15130015
ANID/FONDAP/1523A0001

USO DE ANTIBIÓTICOS EN CHILE, SU INGRESO AL CICLO DEL AGUA Y LOS POTENCIALES EFECTOS EN EL MEDIOAMBIENTE

Josefina Burgos / Ana María Leiva / Gloria Gómez / María Cristina Martínez
Marjorie Reyes-Díaz / Gladys Vidal

Universidad de Concepción

Serie Comunicacional CRHIAM

SERIE COMUNICACIONAL CRHIAM

Versión impresa ISSN 0718-6460
Versión en línea ISSN 0719-3009

Directora:
Gladys Vidal Sáez

Comité editorial:
Sujey Hormazábal Méndez
María Belén Bascur Ruiz

Serie:
Uso de antibióticos en Chile, su ingreso al ciclo del agua
y los potenciales efectos en el medioambiente.
Josefina Burgos, Ana María Leiva, Gloria Gómez, María Cristina
Martínez, Marjorie Reyes-Díaz y Gladys Vidal.
Junio 2024.

Agradecimientos:
Centro de Recursos Hídricos
para la Agricultura y la Minería
(CRHIAM)
ANID/FONDAP/15130015
ANID/FONDAP/1523A0001

Victoria 1295, Barrio Universitario,
Concepción, Chile
Teléfono +56-41-2661570

www.crhiam.cl

Universidad de Concepción

USO DE ANTIBIÓTICOS EN CHILE, SU INGRESO AL CICLO DEL AGUA Y LOS POTENCIALES EFECTOS EN EL MEDIOAMBIENTE

Josefina Burgos / Ana María Leiva / Gloria Gómez / María Cristina Martínez
Marjorie Reyes-Díaz / Gladys Vidal

SERIE COMUNICACIONAL CRHIAM

PRESENTACIÓN

El Centro de Recursos Hídricos para la Agricultura y la Minería -Centro Fondap CRHIAM- está trabajando en el tema de "Seguridad Hídrica", entendida como la "capacidad de una población para resguardar el acceso sostenible a cantidades adecuadas de agua de calidad aceptable para el sustento, bienestar y desarrollo socioeconómico sostenibles; para asegurar la protección contra la contaminación transmitida por el agua y los desastres relacionados con ella, y para preservar los ecosistemas, en un clima de paz y estabilidad política" (ONU-Agua, 2013).

La "Serie Comunicacional CRHIAM" tiene como objetivo potenciar temas desde una mirada interdisciplinaria, con la finalidad de difundirlos a los tomadores de decisiones públicos, privados y a la comunidad general. Estos textos surgen como un espacio de colaboración colectiva entre diversos investigadores ligados al CRHIAM como un medio para informar y transmitir las evidencias de la investigación relacionada a la gestión del recurso hídrico.

Con palabras sencillas, esta serie busca ser un relato entendible por todos y todas, en el que se exponen los estudios, conocimiento y experiencias más recientes para aportar a la seguridad hídrica de los ecosistemas, comunidades y sectores productivos. Agradecemos el esfuerzo realizado por nuestras y nuestros investigadores, quienes han trabajado de forma mancomunada y han puesto al servicio de la comunidad sus investigaciones para aportar de forma activa en la búsqueda de soluciones para contribuir a la generación de una política hídrica acorde a las necesidades del país.

Dra. Gladys Vidal
Directora de CRHIAM

DATOS DE INVESTIGADORAS

Josefina Burgos
Bioingeniera.
Grupo de Ingeniería y Biotecnología Ambiental
(GIBA-UDEC), Facultad de Ciencias Ambientales,
Centro EULA-Chile, Universidad de Concepción.

Ana María Leiva
Bioingeniera.
Dra. en Ciencias Ambientales con mención
en Sistemas Acuáticos Continentales, UdeC.
Grupo de Ingeniería y Biotecnología Ambiental
(GIBA-UdeC), Facultad de Ciencias Ambientales,
Universidad de Concepción.

Gloria Gómez
Bioingeniera.
Colaboradora CRHIAM.
Grupo de Ingeniería y Biotecnología Ambiental
(GIBA-UdeC), Facultad de Ciencias Ambientales,
Universidad de Concepción.

María Cristina Martínez
Bioquímico.
Jefe Sección Microbiología Alimentos y Ambiente,
Departamento Nacional y de Referencia
en Salud Ambiental,
Instituto de Salud Pública de Chile.

DATOS DE INVESTIGADORAS

Marjorie Reyes-Díaz
Doctor en Ciencias Biológicas,
Universidad de Concepción.
Profesora Asociada Departamento de Ciencias Químicas y Recursos Naturales, Universidad de la Frontera.
Investigadora Asociada CRHIAM.

Gladys Vidal
Doctor en Ciencias Químicas,
Programa en Biotecnología Ambiental,
Universidad Santiago de Compostela, España.
Profesora Titular Facultad de Ciencias Ambientales,
Universidad de Concepción.
Directora CRHIAM.

RESUMEN

Este documento tiene como objetivo mostrar el aumento del uso de antibióticos en Chile, su ingreso al ciclo del agua y los potenciales efectos en el medioambiente. A nivel nacional, el problema de sobreconsumo de antibióticos se ve reflejado principalmente en el área de la salud y sector productivo (tanto terrestre como acuícola). Específicamente, los antibióticos que ingieren los seres humanos y los animales llegan a los intestinos, se excretan y luego llegan a las plantas de tratamiento de aguas servidas directamente a los ecosistemas acuáticos superficiales o subterráneos, entrando de este modo al ciclo del agua completo.

Uno de los efectos que genera el uso excesivo de antibióticos es la resistencia a antimicrobianos (RAM) y constituye una de las mayores amenazas para la salud pública, seguridad alimentaria y desarrollo humano en el planeta según estudios de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

A pesar de que la RAM es un problema que se aborda más bien desde la perspectiva de la salud pública, se deben enfocar los esfuerzos en encontrar soluciones desde una mirada interdisciplinaria efectiva. De manera tal que, tanto el sector productivo, farmacéutico y clínico, como también políticas públicas estén alineadas en disminuir las causas que producen los efectos de la diseminación de antibióticos en los ecosistemas.

La estrategia fundamental es controlar el origen y el consumo de antibióticos en el área acuícola, ganadera y clínica. Asimismo, se debe invertir en difusión a todos los niveles sobre los efectos del sobreconsumo de antibióticos, tanto en la salud humana como animal, y el monitoreo a ecosistemas de conservación que se requiera para promover la alta biodiversidad.

INTRODUCCIÓN

Actualmente, la resistencia a antimicrobianos (RAM) es un problema que afecta a la población mundial y que según la Organización Mundial de la Salud (OMS) es una de las mayores amenazas para la salud pública, seguridad alimentaria y desarrollo humano en el planeta (Zhong *et al*., 2022). En concreto, la RAM representa actualmente más de 7 millones de muertes al año y alcanzará alrededor de 10 millones en el año 2050 (Yadav and Kapley, 2021). Puntualmente, ha tenido un aumento acelerado debido al consumo excesivo de antibióticos, en condiciones infecciosas como el COVID-19, que provocó que la ingesta de antibióticos durante la pandemia se elevara a 71,9% en todo el mundo (Akram *et al*., 2023). La RAM, debido a los antibióticos, se produce naturalmente a través de cambios genéticos. Sin embargo, la sobreexplotación de estos en la medicina, en la producción de proteínas cárnicas en el sector agropecuario y acuícola y la industria alimentaria, está acelerando este proceso (Yadav and Kapley, 2021).

La RAM ocurre cuando los microorganismos, ya sean bacterias, hongos, parásitos o virus, se exponen a la presencia de uno o más antibióticos. Debido a la presión que esto genera, por un lado, se inhibe el crecimiento de microorganismos susceptibles, mientras que, por el otro, se seleccionan los naturalmente resistentes o que han adquirido esta resistencia (Aslam *et al*., 2018).

Por otra parte, esta resistencia se puede producir de forma natural, inducida o adquirida. La primera ocurre de forma intrínseca, es decir, que los genes que producen la resistencia se expresan constantemente. La resistencia inducida ocurre cuando, por ejemplo, la bacteria, al verse expuesta a un medio con antibióticos es capaz de expresar genes de resistencia y hacer frente al medicamento. Esta es la razón por la cual los tratamientos con medicamentos, específicamente antibióticos, cambian dependiendo de la bacteria que produce la enfermedad (Reygaert, 2018). La resistencia adquirida es seguramente la más peligrosa, pues es causante de un problema de salud pública a nivel mundial, producto de la dificultad que ocasiona a la hora de tratar enfermedades provocadas por bacterias.

El mecanismo que utilizan las bacterias para adquirir los genes de resistencia que le otorga esta característica, se produce mediante la transferencia horizontal de genes que se da a través de tres mecanismos principales: transformación, transducción y conjugación (Reygaert, 2018). La transfor-

mación se produce cuando la bacteria acepta material genético que existe en el ambiente; la transducción se da a través de un virus que transfiere material genético de una bacteria a otra y, por último, la conjugación se produce a través del contacto físico entre una bacteria donante que le transfiere el material genético a otra receptora (Soucy *et al.*, 2015).

¿QUÉ SON LOS ANTIBIÓTICOS Y CUÁLES SON SUS MECANISMOS DE ACCIÓN?

Los antibióticos son medicamentos que se producen de forma biológica o sintética. Se dice que tienen un origen biológico cuando son producidos por microorganismos, y sintéticos cuando son fabricado de manera industrial (Etebu and Arikekpar, 2016). Estos medicamentos fueron una revolución en el campo de la medicina y la salud de las personas, ya que antes de ellos muchos de los tratamientos contra bacterias eran peligrosos o generaban efectos tóxicos secundarios. Por ejemplo, el caso de la sífilis, enfermedad que previo al descubrimiento de la penicilina era tratada en base a sales de mercurio inorgánicas, las cuales causan efectos secundarios nocivos para la salud debido a la toxicidad del mercurio (Aminov, 2010). La alta efectividad de los antibióticos los volvió tan populares que rápidamente se extendieron alrededor del mundo, alcanzando una época dorada que finalmente acabaría con un uso excesivo y desmedido de estos fármacos, dando paso a la ya mencionada problemática de RAM (Zhong *et al.*, 2022).

Los antibióticos se pueden clasificar en base al mecanismo de acción que poseen para combatir bacterias. En la Figura 1 se observa una clasificación de los antibióticos, de acuerdo con el mecanismo de acción con el que actúan sobre las distintas estructuras bacterianas.

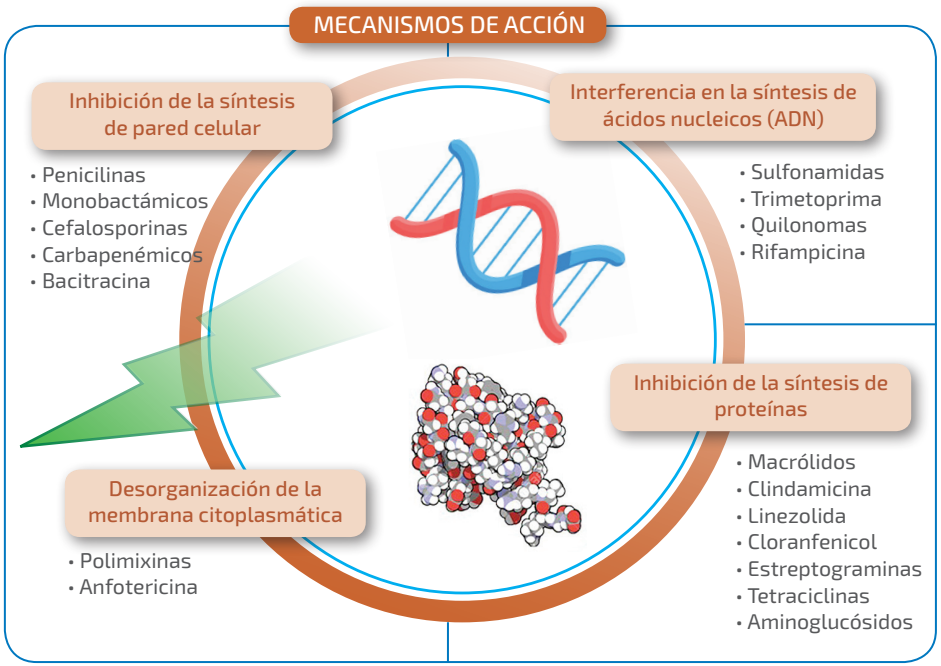

Figura 1.

Principales mecanismos de acción de antibióticos sobre bacterias.
Fuente: elaboración propia.

a) Inhibición de la síntesis de pared celular

La pared celular asegura la vida de la bacteria, por tanto, al inhibir su síntesis, la presión que ejerce el medio sobre la célula provocará que termine estallando. Diferentes antibióticos pueden actuar en distintos momentos del desarrollo de la pared celular; durante la etapa citoplasmática, momento en que se sintetizan los elementos de la pared; en el trasporte de estos elementos a través de la membrana; y durante la organización de la pared (Calvo and Martinez, 2009). Fármacos como las penicilinas, carbapenémicos y cefalosporinas, pueden bloquear la unión de elementos que componen la pared celular inhibiendo la formación de enlaces (Etebu and Arikekpar, 2016).

b) Desorganización de la membrana citoplasmática

Los antibióticos que causan una desorganización en la membrana son las polimixinas, las cuales tienen la capacidad de actuar como detergente ca-

tiónico, es decir, que por su estructura química y por las cargas que poseen son capaces de enlazarse a la membrana y desorganizar la estructura. Las bacterias gramnegativas son más sensibles a este antibiótico por el tipo de pared que poseen (Calvo and Martinez, 2009).

c) Interferencia en la síntesis de ADN

El ADN es uno de los elementos más importantes en la vida de cualquier organismo, a partir de él se sintetizan todos los elementos necesarios para mantener el orden y funcionamiento del sistema. Algunos antibióticos son capaces de interferir con la síntesis de ADN o bloquear su replicación como es el caso de las quinolonas, las cuales inhiben una enzima llamada ADN girasa, la cual mantiene la estabilidad de la molécula de ADN. Sin esta molécula, la bacteria detendrá todas sus funciones y finalmente perecerá (Kapoor *et al*., 2017).

d) Inhibición de la síntesis de proteínas

Las proteínas están ligadas a múltiples procesos metabólicos y químicos en las células bacterianas. Estas son sintetizadas a través del ribosoma bacteriano, el cual a su vez está compuesto por dos subunidades llamadas 30S y 50S. Los antibióticos que afectan la producción de proteínas se enlazan a alguna de estas subunidades impidiendo su funcionamiento. Los antibióticos macrólidos, por ejemplo, atacan la etapa inicial de la síntesis de proteínas, produciendo cadenas prematuras e incompletas que no realizarán sus funciones correctamente (Kapoor *et al*., 2017).

FUENTES DE CONTAMINACIÓN EN LOS ECOSISTEMAS

Dado que la diseminación de antibióticos es perjudicial para la salud humana y los ecosistemas, abordar su presencia debe considerarse como una prioridad absoluta, ya que provoca resistencia a antimicrobianos y hace que el tratamiento contra cualquier infección sea ineficaz. Por tanto, encontrar la fuente de contaminación ayudaría a prevenir la entrada de los antibióticos en los humanos o en cualquier sistema vivo (Samrot *et al*., 2023).

En la Figura 2 se muestran las principales fuentes que están asociadas al uso excesivo de antibióticos, dentro de estas se encuentran la acuicultura, la ganadería y las aguas servidas domésticas y provenientes de recintos hospitalarios (Singer *et al*., 2016). De esta manera, los cuerpos de agua como ríos,

lagos, aguas subterráneas y océanos son susceptibles a la descarga de antibióticos provenientes de dichas fuentes, es decir una circulación completa en el ciclo del agua.

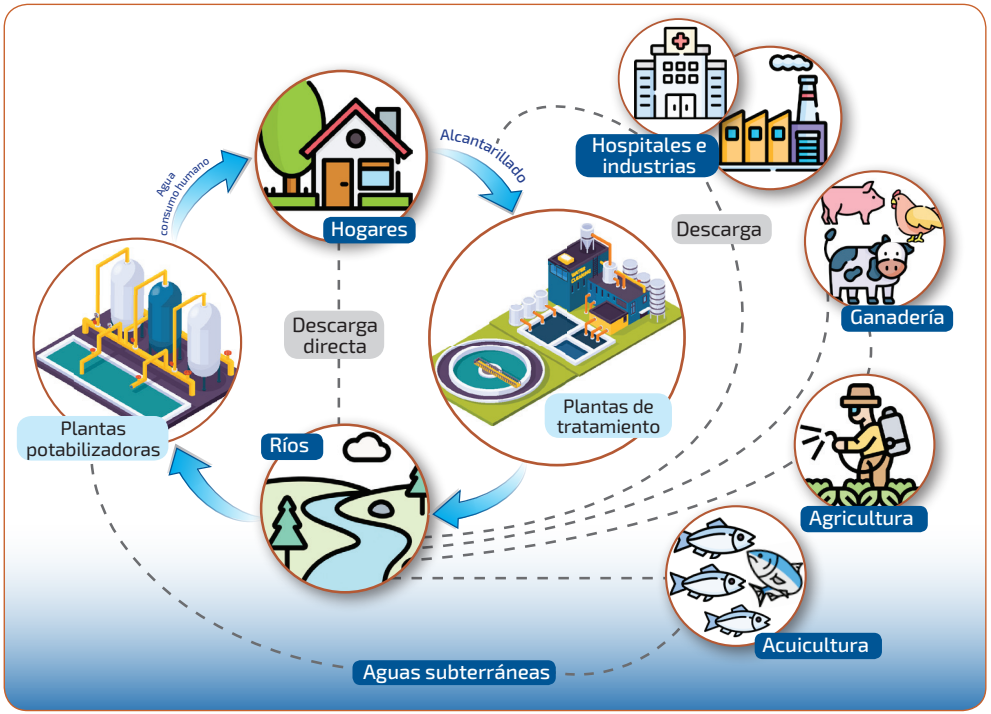

Figura 2.

Ingreso de la contaminación asociadas al uso de antibióticos en el ciclo del agua. Fuente: elaboración propia.

De esta manera, los antibióticos ingresan a los cuerpos de agua a causa de un tratamiento inadecuado o una eliminación incorrecta por parte de los usuarios. En específico, los antibióticos que ingieren los seres humanos y los animales llegan a los intestinos, se excretan y luego llegan a las plantas de tratamiento de aguas servidas y directamente a los ecosistemas acuáticos superficiales o subterráneos (Iwu *et al.*, 2020). Esto debido a que estos medicamentos no se metabolizan por completo en el organismo al ser ingeridos, provocando la salida de ellos a través de la orina, y quedando retenidos en las aguas servidas que finalmente llegarán a las plantas de tratamiento (Zhong *et al.*, 2022).

SITUACIÓN DEL USO DE ANTIBIÓTICOS EN CHILE

A nivel nacional, el problema de sobreconsumo de antibióticos se ve reflejado principalmente en el área de la salud y sector productivo. En ambos casos, el uso indiscriminado de estos medicamentos contribuirá a la problemática de resistencia a antimicrobianos y diseminación al medioambiente.

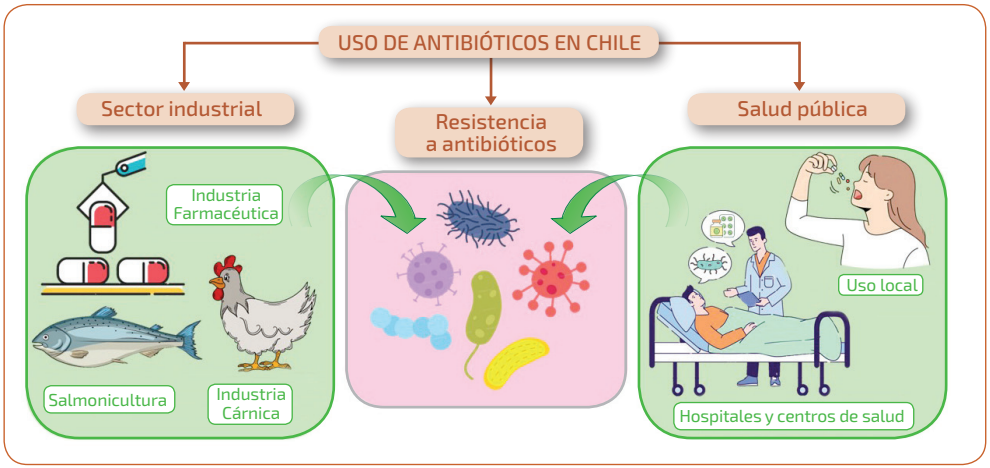

Figura 3.

Uso de antibióticos en Chile e incidencia sobre problemática de resistencia a antimicrobianos (RAM). Fuente: elaboración propia.

Sector farmacéutico y clínico

En lo que respecta al sector farmacéutico y clínico, una de las causas más relevantes en el sobreconsumo de antibióticos, es la desinformación y/o falta de conocimiento que tiene la población sobre el problema de RAM. Un estudio realizado por Pérez *et al.* (2022), donde se encuestaron 300 personas adultas en Santiago de Chile reveló que, sólo el 51% había escuchado el término RAM y sólo el 33% conocía la definición correcta. Este estudio demuestra que la información que maneja la población es deficiente y, por tanto, podría estar acrecentando la problemática de RAM en el país, pues esto conlleva además a malas prácticas en el cuidado de la salud, como la automedicación y el uso de antibióticos sin prescripción médica. Dicho sobreconsumo se ve reflejado en la cantidad de ventas de antibióticos en el país. En la Figura 4 se presenta en detalle la venta de cajas de antibióticos entre los años 2019 y 2023 en Chile.

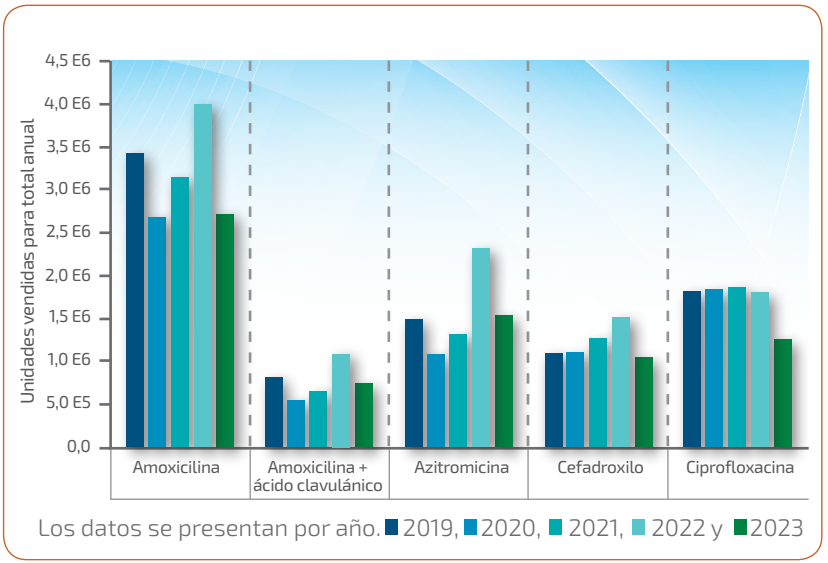

Figura 4.

Cajas de antibióticos vendidas entre los años 2019 - 2023 por las tres principales cadenas de farmacias y venta indirecta de farmacias independientes. Para el año 2023 se consideran las ventas entre enero y agosto según disponibilidad de datos. Fuente: elaboración propia.

El tipo de antibiótico más consumido es la amoxicilina, el cual tuvo un total de venta de 15.915.205 de cajas entre los años 2019 – 2023. En segundo lugar, se encuentra la ciprofloxacina con un total de venta de 8.547.894 de cajas en el mismo período. Le sigue la azitromicina con 7.704.674 cajas vendidas, cefadroxilo con 5.995.153 de cajas y en último lugar la amoxicilina + ácido clavulánico con 3.768.091 de cajas vendidas. Por otra parte, el consumo de antibióticos ha aumentado a lo largo de los años, exceptuando el año 2023, el cual posee datos únicamente entre enero y agosto. Este aumento podría estar relacionado a la pandemia por COVID–19, en donde, erróneamente, aumentó el consumo de antibióticos para combatir esta enfermedad (Arshad *et al*., 2020). Otra teoría está dirigida a la deficiencia del sistema inmune general de la población producto del aislamiento social ocurrido también durante la pandemia (dos Santos, 2020).

Es un hecho que la RAM es un problema que tiene evidencia empírica a nivel nacional, pues es común ver pacientes con tratamientos prolongados por enfermedades causadas por bacterias. Meriño *et al.* (2021) realizó una investigación en el Hospital Comunitario de Bulnes (Región de Ñuble) sobre infecciones del tracto urinario y sus tratamientos basados en antibióticos. Los resultados arrojaron que la bacteria más frecuente fue *Escherichia coli* la cual presentó un alto porcentaje de resistencia a ampicilina y ciprofloxacino, siendo este último uno de los más vendidos a nivel nacional como se observa en la Figura 3. Además, de 83 pacientes que iniciaron tratamiento con antibióticos, 35 tuvieron que pasar por tratamientos inadecuados debido a la RAM prescritos, es decir, un 42% de los pacientes en este estudio presentaron resistencia, lo cual agrava la situación de salud del paciente y la problemática inicial.

Sector productivo

Con respecto al uso de antibióticos en el sector productivo, está principalmente destinado a la crianza de animales para producción de proteínas cárnica a nivel terrestre y acuático, tanto a nivel mundial como nacional. Específicamente, estos compuestos (medicamentos, entre ellos el uso de antibióticos) son utilizados para promover el crecimiento y/o como método para la prevención de enfermedades infecciosas. Sin embargo, el uso desmedido de estos medicamentos ha generado un impacto directo sobre la salud humana y animal, pues facilita la aparición de bacterias resistentes a antibióticos. Por ejemplo, un estudio realizado por Gutiérrez *et al.* (2017) evaluó la presencia de la bacteria *Campylobacter jejuni* (*C. Jejuni*) resistente a antibióticos en carnes de pollo. Esta bacteria es responsable de la gastritis en las aves de corral y requiere un tratamiento con antibióticos. Los resultados de este estudio arrojaron que el 63% de las muestras resultaron contaminadas con esta bacteria y que el 27% de estas bacterias eran resistentes a los antibióticos eritromicina, ciprofloxacina, ampicilina, tetraciclina y ácido nalidíxico. Por lo tanto, este estudio demuestra que la resistencia a los antibióticos se disemina a través del consumo de estos compuestos a la carne de las aves de corral, y podría poner en riesgo a la salud humana a través del consumo de estos productos.

Por otro lado, la industria de la salmonicultura es otro sector productivo que utiliza antibióticos para favorecer el crecimiento de los salmones y prevenir enfermedades infecciosas en las jaulas de cultivos. La Figura 5 muestra la cantidad de antibióticos utilizados por año en términos de toneladas.

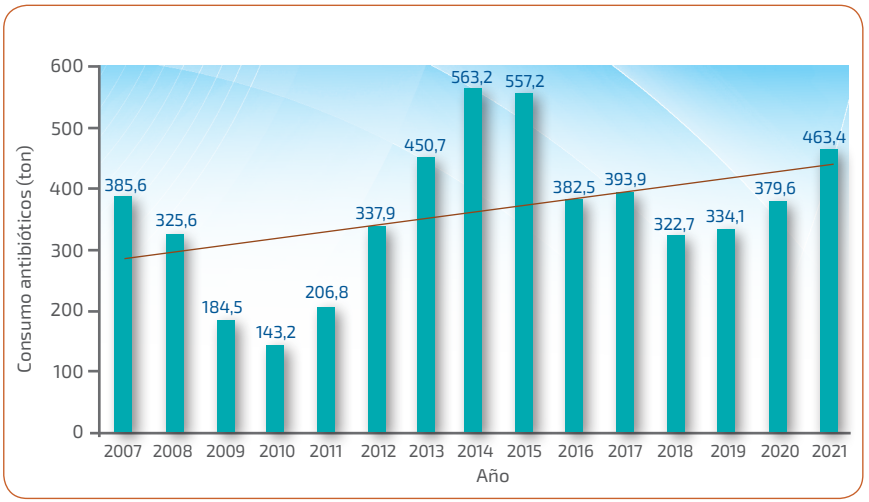

Figura 5.

Consumo de antibióticos por tonelada en industria de la salmonicultura chilena en el periodo de 2007 hasta 2021. Fuente: elaborado a partir de datos extraídos de la Subdirección de Acuicultura, SERNAPESCA (2022).

De los antibióticos usados durante el 2021, un 98,7% se administró en agua de mar y un 1,3% en agua dulce. Del total de antibióticos utilizados en agua de mar un 97,1% correspondió a florfenicol, un 1,5% de oxitetraciclina y 1,4% de tiamulina. Por otro lado, del total de medicamento usado en agua dulce, un 67,0% correspondió a oxitetraciclina, 30,9% a florfenicol, un 1,1% a tilmicosina y un 1,0% a eritromicina.

Durante el año 2007 hubo una crisis sanitaria en la industria del salmón producida principalmente por el virus ISA (Infectious Salmon Anaemia, por sus siglas en inglés) y el parásito *Caligus rogercresseyi*, el cual ha sido estudiado como un vector del virus (Oelckers *et al.*, 2015). Esta crisis sanitaria está directamente ligada al sobreuso de antibióticos, ya que la presencia de estos medicamentos en el ambiente acuático crea un medio de presión selectiva ideal para la aparición de bacterias resistentes, causando un desequilibrio biológico en el entorno acuático, tanto a nivel de salud humana, como animal. Esta crisis dejó al descubierto las condiciones en las que se desarrollaba la crianza de salmones, que se caracterizaba por la alta

densidad de peces enjaulados, estrés y muerte, produciendo la aparición y fácil diseminación de enfermedades e infecciones en las zonas de cultivo (Millano *et al*., 2011).

Asimismo, la Figura 5 muestra que, desde el 2007, disminuyó el uso de antibióticos producto de la crisis sanitaria, lo cual dio paso a pérdidas económicas importantes en el sector acuícola y a una alta tasa de desempleo en la región de Los Lagos y Aysén (Molina *et al*., 2017). En esa época, la compañía Noruega Mowi, en ese entonces conocida como Marine Harvest, reconoció que en Chile se utilizaron 732 gramos de antibióticos por tonelada de salmón el año 2007, a diferencia de los 0,02 gramos de antibióticos utilizados durante el mismo año en Noruega. Es decir, en Chile se utilizaron por tonelada de salmón 36.600 veces más antibióticos, indicando preocupantes desregulaciones en el uso de estos medicamentos (Millano *et al*., 2011).

Por otro lado, los efectos de los antibióticos en ambientes acuáticos han sido ampliamente estudiados, pues son capaces de desequilibrar la biodiversidad en los sistemas acuáticos. Un ejemplo de ello es el florfenicol, uno de los antibióticos más utilizados en la industria acuícola en el año 2021, el cual es capaz de sedimentar en el suelo marino y tener un efecto negativo sobre la diversidad de la microflora marina. Otro efecto sobre el sistema acuático es su repercusión sobre la estructura de comunidades microbianas asociadas a la producción de biomasa y nutrientes.

Se ha descrito que este tipo de antibióticos puede causar efectos tóxicos sobre organismos marinos como crustáceos, incluso en concentraciones relativamente bajas, causando un daño a nivel celular en estos organismos, influenciando su crecimiento, reproducción y cantidad poblacional (Sun *et al*., 2012; Yuxuan *et al*., 2019). En relación con lo anterior, también se ha reportado la presencia de bacterias resistentes a antibióticos como florfenicol, oxitetraciclina, eritromicina, entre otros, en ambientes acuáticos, los cuales causan un medio de selección ideal para la aparición y diseminación de genes de resistencia bacteriano (Schafhauser, 2018; Zeng, 2019; Mog, 2020).

Por otro lado, el Servicio Agrícola Ganadero (SAG) ha publicado una declaración de venta de antibióticos para uso terapéutico en animales productivos y de compañía durante el año 2022. La Figura 6 muestra los porcentajes de tipos de antibióticos vendidos en Chile en cumplimiento y según lo indicado por la Organización Mundial de Sanidad Animal (OMSA).

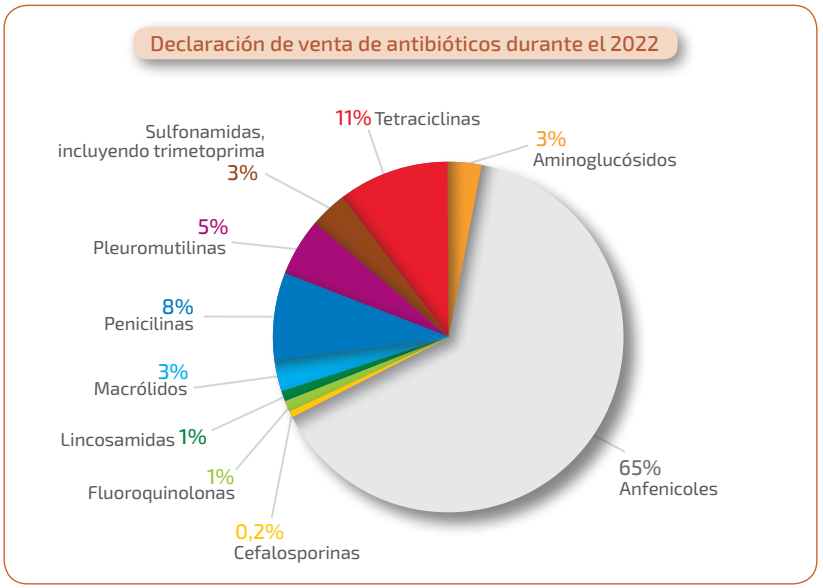

Figura 6.

Declaración de venta total de antibióticos y antimicrobianos promotores de crecimiento y terapéuticos para especies tanto productivas como animales de compañía. Fuente: elaboración propia con datos proporcionados por el SAG.

Dentro de los antibióticos más utilizados se destacan los anfenicoles, los cuales se dividen en cloranfenicol y florfenicol, siendo este último ampliamente utilizado en la industria acuícola como se describió anteriormente. De este tipo de antibióticos, hubo una venta de 291 kg durante el año 2022, seguido por las tetraciclinas, de las cuales hubo un total de venta de 46.776 kg y en tercer lugar están las penicilinas, de las cuales hubo un total de venta de 36.861 kg.

El sobreuso de antibióticos y la evidencia científica acerca de los efectos nocivos de estos medicamentos sobre la salud humana y animal ha alertado a la población mundial. En este contexto, la OMS lanzó un Plan de Acción Mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos que incluye 5 objetivos estratégicos: 1) mejorar el conocimiento de la resistencia a los antimicrobianos a través de una comunicación, educación y formación efectivas; 2) reforzar los conocimientos y la base científica a través de la vigilancia y la investigación; 3) reducir la incidencia de las infecciones con medidas efica-

ces de saneamiento, higiene y prevención de la infección; 4) utilizar de forma óptima los medicamentos antimicrobianos en la salud humana y animal; y 5) preparar argumentos económicos a favor de una inversión sostenible que tenga en cuenta las necesidades de todos los países y aumentar la inversión en nuevos medicamentos, medios de diagnóstico, vacunas y otras intervenciones (OMS, 2016).

A nivel nacional, el Gobierno de Chile implementó un Plan Nacional Contra la Resistencia a los Antimicrobianos Chile 2021 – 2025 donde se incluyeron al Ministerio de Salud (MINSAL), Economía, Agricultura, Medio Ambiente, Ciencia y Tecnología e Innovación, Educación y al Instituto de Salud Pública (ISP). El plan se basa en el propuesto por la OMS e incluye las siguientes medidas: 1) fortalecer la concientización y formación respecto de la resistencia a antibióticos; 2) fortalecer el sistema nacional de vigilancia de la resistencia; 3) prevenir y controlar las infecciones asociadas a salud humana y sanidad vegetal y animal; 4) regular y monitorear el uso de antimicrobianos; y por último 5) mejorar el acceso a la información y fomentar la investigación relacionada con la resistencia bacteriana.

Además, el MINSAL presenta algunas recomendaciones sobre la prevención de la resistencia a antibióticos de forma personal, algunas de estas recomendaciones son evitar las infecciones en hospitales, usar antibióticos solo en caso de ser recetado por un médico (evitando automedicarse), seguir los tratamientos indicados por su médico y administrar adecuadamente y bajo supervisión veterinaria antibióticos en animales ya sea de producción de alimentos como mascotas (MINSAL, 2017).

POTENCIALES EFECTOS DE LA PRESENCIA DE ANTIBIÓTICOS EN EL MEDIO AMBIENTE

Como se ha mencionado anteriormente, existe una gran cantidad de investigaciones que analizan el efecto de los antibióticos sobre el medio ambiente, ya sea en sistemas acuáticos como en suelos. Además, se ha observado que éstos, al ser liberados al ambiente, pueden tener distintos destinos y afectar a un amplio espectro de organismos vivos. Estos puntos se desarrollarán en profundidad a continuación.

Efectos sobre los ecosistemas acuáticos

La problemática que rodea a los antibióticos tiene muchas aristas, pues, aparte de las implicancias sobre la salud pública mundial y su efecto sobre el sector industrial, estos medicamentos tienen una fuerte repercusión sobre los ecosistemas acuáticos, ya sea directamente sobre organismos vivos o sobre el equilibrio de la biodiversidad de los ecosistemas completos. La Figura 7 muestra la liberación de los antibióticos a los diferentes cuerpos de agua, ya sean aguas subterráneas, ríos, lagos y océanos a través de diferentes fuentes de diseminación.

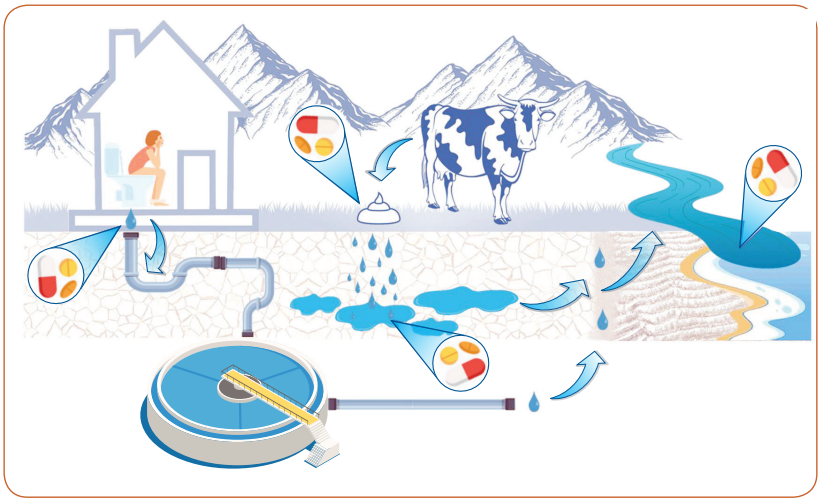

Figura 7.

Diseminación de antibióticos en el medio ambiente y su ingreso al ciclo del agua. Fuente: elaboración propia.

Como ya se ha mencionado, los antibióticos no son completamente metabolizados cuando son consumidos por un organismo vivo, ya sea animal o humano. Estos compuestos serán excretados a través de la orina y las heces que llegará a las aguas servidas y eventualmente a las plantas de tratamiento (Szymańska *et al*., 2019; Sabri *et al*., 2020). En conjunto con lo anterior, esta problemática se ve exacerbada al considerar las aguas servidas de centros hospitalarios o industrias farmacéuticas, pues las concentraciones de antibióticos en el agua son mayores en comparación a las aguas provenientes de uso doméstico e industrial (Lien *et al*., 2016).

Existen investigaciones que demuestran la deficiencia existente en las plantas de tratamiento de aguas servidas ante estos contaminantes. Ekwanzala *et al*. (2020) analizaron estudios que indicaban concentraciones de antibióticos en distintas fuentes de agua. Algunos de estos resultados indicaron la presencia de ciprofloxacino en aguas servidas de España y Alemania con valores de 610 ng/L y 420 ng/L, respectivamente. Al comparar estas concentraciones con las descargas provenientes de hospitales, se reportaron concentraciones de ciprofloxacino de hasta 7500 ng/L. Más aún, se han encontrado concentraciones de ciprofloxacino de alrededor de 140 ng/L en los efluentes generados por las plantas de tratamiento de aguas servidas. Este resultado evidencia que los sistemas utilizados son insuficientes contra este tipo de contaminantes, descargando antibióticos a los cuerpos de agua.

Algunos antibióticos también han sido detectados en ríos, como es el caso del río Beerze en Holanda, el cual es el cuerpo de agua receptor de una planta de tratamiento de aguas servidas. Dentro de los resultados se reportaron concentraciones de antibióticos como sulfametoxazol y trimetoprima; además, 4 genes de resistencia bacteriana en sedimento y agua hasta 20 km río abajo. Esto confirma la ineficacia de las plantas de tratamiento ante este tipo de contaminantes ya sea antibióticos como genes de resistencia bacteriano (Sabri *et al*., 2020). Más aún, existen estudios en diferentes países que confirman la existencia de la diseminación de antibióticos desde plantas de tratamiento de aguas servidas, ya sea retenidas en agua como en sedimento de cuerpos de agua (Wang *et al*., 2016; Hussain *et al*., 2017).

Otro destino de los antibióticos y genes de resistencia bacteriano liberados al ambiente son las aguas subterráneas, una de las formas de reserva de agua más importantes, pues son comúnmente utilizadas para consumo humano y riego agrícola. Se ha reportado presencia de antibióticos y genes de resistencia bacteriano en aguas subterráneas cercanas a vertederos de residuos sólidos e instalaciones ganaderas (Lyu *et al*., 2020; Junaid *et al*., 2022). Los antibióticos se movilizan en diferentes medios a través de un proceso de adsorción/desorción. Por medio de la adsorción, se mueven desde un medio acuoso a la superficie de un medio sólido, sin cambios en su estructura química y, a través de la desorción, sucederá lo contrario. La adsorción/desorción de un antibiótico indica la persistencia de este compuesto en un medio y determina su movilidad/retención en suelos y su potencial de transporte en agua (Conde-Cid *et al*., 2020).

Efectos sobre organismos y microorganismos

Algunos organismos vivos pueden verse afectados por la presencia de antibióticos en su ecosistema. En consecuencia, se ha reportado que para especies acuáticas fotosintéticas estos medicamentos pueden interferir con la síntesis de proteínas, desarrollo de cloroplastos y con la fotosíntesis, inhibiendo su crecimiento (Liu *et al*., 2018). Otra consecuencia de igual importancia es la capacidad que presentan los antibióticos para bioacumularse ya sea en plantas, animales acuáticos e incluso animales terrestres como aves (Li *et al*., 2012).

Esta característica produce problemas a nivel sistémico tanto del medio en que se liberan estos fármacos como de los organismos que viven en él, pues se ha reportado cambios en el metabolismo de ciertos peces y bioacumulación en sus tejidos (Zhang *et al*., 2021). Además, esta problemática está directamente relacionada con el problema de salud pública asociada a resistencia bacteriana, pues la bioacumulación de antibióticos también se ha reportado en animales de producción marina para consumo humano (Zhang *et al*., 2021; Li *et al*., 2021).

CONCLUSIONES

A pesar de que la RAM es un problema que se aborda más bien desde la perspectiva de la salud pública, se deben enfocar los esfuerzos en encontrar soluciones desde una mirada interdisciplinaria. De manera tal, que tanto el sector productivo, farmacéutico y clínico como también las políticas públicas, estén alineadas en disminuir las causas que producen los efectos de la diseminación de antibióticos en los ecosistemas.

Las políticas públicas son primordiales para la toma de decisiones en diferentes áreas, por esto es muy importante controlar el origen y el consumo de antibióticos en el área acuícola, ganadera y clínica. Asimismo, se debe invertir en la difusión de los efectos del sobreconsumo de antibióticos tanto en la salud humana como animal. Además, las nuevas políticas deberían considerar los efectos de los antibióticos en los organismos acuáticos, implementando guías de monitoreo ambiental y contemplar una mayor difusión e información ciudadana.

REFERENCIAS

- Akram F., Imtiaz M., ul Haq I. 2023. Emergent crisis of antibiotic resistance: A silent pandemic threat to 21st century. *Microbial Pathogenesis*, 174, 105923.

- Aminov R. 2010. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Frontiers in Microbiology*, 1, 134.

- Arshad M., Mahmood S.F., Khan M., Hasan R. 2020. Covid-19, misinformation, and antimicrobial resistance. *BMJ*, 371.

- Calvo J. Martinez L. 2009. Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 27, 44 – 52.

- Conde-Cid M., Núñez-Delgado A., Fernández-Sanjurjo M.J., Álvarez-Rodríguez E., Fernández-Calviño D., Arias-Estévez M. 2020. Tetracycline and sulfonamide antibiotics in soils: presence, fate and environmental risks. *Processes*, 8(11), 1479.

- Dos Santos R.M. 2020. Isolation, social stress, low socioeconomic status and its relationship to immune response in Covid-19 pandemic context. *Brain, Behavior, & Immunity-health*, 7, 100103.

- Etebu E., Arikekpar I. 2016. Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives. *International Journal of Applied Microbiology and Biotechnology Research*, 4, 90 – 101.

- Gutiérrez S., Orellana D., Martínez C., García Mena V. 2017. Caracterización de cepas de Campylobacter jejuni obtenidas desde carne de pollo y heces de aves de corral de la zona central de Chile. *Revista Médica de Chile*, 145(12), 1551-1558.

- Hussain S., Naeem M., Chaudhry M.N. 2017. Estimation of residual antibiotics in soil and underground water of areas affected by pharmaceutical wastewater in Lahore. *Journal of Water Chemistry and Technology*, 39, 56-60.

- Iwu C.D., Korsten L., Okoh A.I. 2020. The incidence of antibiotic resistance within and beyond the agricultural ecosystem: A concern for public health. *MicrobiologyOpen*, 9(9), e1035.

- Junaid M., Zainab S.M., Xu N., Sadaf M., Malik R.N., Wang J. 2022. Antibiotics and antibiotic resistant genes in urban aquifers. *Current Opinion in Environmental Science & Health*, 26, 100324.

- Kapoor G., Saigal S., Elongavan A. 2017. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, 33, 300 – 305.

- Li W., Shi Y., Gao L., Liu J., Cai Y. 2012. Occurrence of antibiotics in water, sediments, aquatic plants, and animals from Baiyangdian Lake in North China. *Chemosphere*, 89(11), 1307-1315.

- Li J.Y., Wen J., Chen Y., Wang Q., Yin J. 2021. Antibiotics in cultured freshwater products in Eastern China: Occurrence, human health risks, sources, and bioaccumulation potential. *Chemosphere*, 264, 128441.

- Lien L.T.Q., Hoa N.Q., Chuc N.T.K., Thoa N.T.M., Phuc H.D., Diwan, V., Dat N.T., Tamhankar A.J., Lundborg, C.S. 2016. Antibiotics in wastewater of a rural and an urban hospital before and after wastewater treatment, and the relationship with antibiotic use—a one year study from Vietnam. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13(6), 588.

- Liu L., Wu W., Zhang J., Lv P., Xu L., Yan Y. 2018. Progress of research on the toxicology of antibiotic pollution in aquatic organisms. *Acta Ecologica Sinica*, 38(1), 36-41.

- Lyu J., Yang L., Zhang L., Ye B., Wang L. 2020. Antibiotics in soil and water in China–a systematic review and source analysis. *Environmental Pollution*, 266, 115147.

- Meriño M., Morales I., Badilla, J., Vallejos, C. 2021. Resistencia antimicrobiana en infección del tracto urinario con bacteriuria en el servicio de urgencia de un hospital comunitario de la región de Ñuble, Chile. *Revista Virtual de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna*, 8(1), 117-125.

- Mog M., Ngasotter S., Tesia S., Waikhom D., Panda P., Sharma S., Varshney S. 2020. Problems of antibiotic resistance associated with oxytetracycline use in aquaculture: A review. *Journal of Entomology and Zoology Studies*, 8, 1075-1082.

- Oelckers K., Vike S., Duesund H., González J., Nylund A., Yany G. 2015. *Caligus rogercresseyi*: posible vector en la transmisión horizontal del virus de la anemia infecciosa del salmón (ISAv). *Latin American Journal of Aquatic Research*, 43(2), 380-387.

- Pérez P.R., Quiroz J.B., Palma P.I., Sierra C.R., Scott M.B., Reyes Arteaga J.B., Kline M., Bralic R.A. 2022. Conocimiento y conductas asociadas al uso comunitario de antimicrobianos en adultos en Santiago de Chile. *Revista Chilena de Infectología*, 39(5), 517-524.

- Pírez M., Mota M. 2006. Morfología y estructura bacteriana. *Temas de Bacteriología y Virología Médica*, 23 – 42.

- Reygaert W.C. 2018. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiology*, 4(3), 482 – 501.

- Sabri N., Schmitt H., Van der Zaan B., Gerritsen H.W., Zuidema T., Rijnaarts H.H.M., Langenhoff A.A.M. 2020. Prevalence of antibiotics and antibiotic resistance genes in a wastewater effluent-receiving river in the Netherlands. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 8(1), 102245.

- Samrot A.V., Wilson S., Sanjay Preeth R.S., Prakash P., Sathiyasree M., Saigeetha S., Shobana N., Pachiyappan S., Rajesh V.V. 2023. Sources of antibiotic contamination in wastewater and approaches to their removal—an overview. *Sustainability*, 15(16), 12639.

- Seija V., Vignoli R. 2006. Principales grupos de antibióticos. Temas de Bacteriología y Virología Médica, 2, 631-633.

- Schafhauser B.H., Kristofco L.A., de Oliveira C.M.R., Brooks B.W. 2018. Global review and analysis of erythromycin in the environment: occurrence, bioaccumulation and antibiotic resistance hazards. *Environmental Pollution*, 238, 440-451.

- Soucy S.M., Huang J., Gogarten J.P. 2015. Horizontal gene transfer: building the web of life. *Nature Reviews Genetics*, 16(8), 472 – 482.

- Subdirección de Acuicultura, Departamento de Salud Animal. 2022. Informe sobre el uso de antimicrobianos en la salmonicultura nacional.

- Sun Y., Dai Z., Xiong W., Luo X., Zou M. 2012. Fate of florfenicol in a simulated aquatic ecosystem and effects on sediment microflora. *Water Environment Research*, 84(11), 2054-2059.

- Szymańska U., Wiergowski M., Sołtyszewski I., Kuzemko J., Wiergowska G., Woźniak M.K. 2019. Presence of antibiotics in the aquatic environment in Europe and their analytical monitoring: Recent trends and perspectives. *Microchemical Journal*, 147, 729-740.

- Urban-Chmiel R., Marek A., Stępień-Pyśniak D., Wieczorek K., Dec M., Nowaczek A., Osek J. 2022. Antibiotic resistance in bacteria—A review. *Antibiotics*, 11(8), 1079.

- Wang J., Zhou A., Zhang Y., Si C., Chen Z., Qian H., Zhao Z. 2016. Research on the adsorption and migration of sulfa antibiotics in underground environment. *Environmental Earth Sciences*, 75, 1-9.

- Yadav S., Kapley A. 2021. Antibiotic resistance: Global health crisis and metagenomics. *Biotechnology Reports*, 29, e00604.

- Yuxuan Z., Peiyong G., Yanmei W., Xiaoyan Z., Meixian W., Simin Y., Yinshi S., Jun D., Haitao S. 2019. Evaluation of the subtle effects and oxidative stress response of chloramphenicol, thiamphenicol, and florfenicol in Daphnia magna. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 38(3), 575-584.

- Zhang X., Zhang J., Han Q., Wang X., Wang S., Yuan X., Zhang B., Zhao S. 2021. Antibiotics in mariculture organisms of different growth stages: tissue-specific bioaccumulation and influencing factors. *Environmental Pollution*, 288, 117715.

- Zeng Q., Liao C., Terhune J., Wang L. 2019. Impacts of florfenicol on the microbiota landscape and resistome as revealed by metagenomic analysis. *Microbiome*, 7, 1-13.

- Zhong S., Wu X., Zhang D., Du S., Shen J., Xiao L., Zhu Y., Xu Y., Lin Y., Yin L., Rao M. Lu S. 2022. Antibiotics in urine from general adults in Shenzhen, China: Demographic-related difference in exposure levels. *Science of The Total Environment*, 843, 157070.

CRHIAM
CENTRO DE RECURSOS HÍDRICOS PARA LA AGRICULTURA Y LA MINERÍA

ANID/FONDAP/15130015
ANID/FONDAP/1523A0001

USO DE ANTIBIÓTICOS EN CHILE, SU INGRESO AL CICLO DEL AGUA Y LOS POTENCIALES EFECTOS EN EL MEDIOAMBIENTE

Universidad de Concepción

UNIVERSIDAD DE LA FRONTERA

Universidad del Desarrollo
Universidad de Excelencia

Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo
Ministerio de Ciencia, Tecnología, Conocimiento e Innovación
Gobierno de Chile

Serie Comunicacional CRHIAM