



Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas

ISSN: 1870-0195

rmcf@afmac.org.mx

Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.

México

Santiago H., María Luisa; Espinosa P., Angélica; Bermúdez A., María del Carmen  
Uso de antibióticos en la camaronicultura  
Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, vol. 40, núm. 3, julio-septiembre, 2009, pp. 22-32  
Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.  
Distrito Federal, México

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57912963005>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

## Revisión Bibliográfica

# Uso de antibióticos en la camaronicultura

## Use of antibiotics in culture shrimp

María Luisa Santiago H.<sup>1</sup>, Angélica Espinosa P.<sup>1</sup>, María del Carmen Bermúdez A.<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Análisis Biológicos. Coord. de Ciencia de los Alimentos.  
Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A. C.

---

### Resumen

El camarón constituye la especie más cultivada en granjas acuícolas de México. La camaronicultura se lleva a cabo principalmente en la zona Noroeste del Pacífico Mexicano, siendo el estado de Sonora el mayor productor. No obstante, los cuidados que se tienen durante el desarrollo de esta especie, la camaronicultura ha visto mermada su producción en diversas ocasiones, debido a la aparición de enfermedades de origen viral y bacteriano. De las enfermedades bacterianas que atacan al camarón, el género *Vibrio* es predominante en las infecciones. Ante esto se ha recurrido al empleo de diversos antibióticos como oxitetraciclina, enrofloxacin y florfenicol para combatir las enfermedades. Desafortunadamente, la capacidad de las bacterias para mutar y reproducirse rápidamente, aunado al mal uso que se hace de los compuestos antibacterianos, han generado el desarrollo de resistencia bacteriana. Siendo este problema, en la actualidad, el mayor reto al cual se deben enfrentar las unidades de producción de camarón.

---

### Abstract

Shrimp is the most cultured specie in aquaculture in México. Shrimp farms are located mainly at the Mexican Pacific Northwest, and the major producer is the state of Sonora. However, this activity has reduced its production in several occasions due to the bacterial and viral diseases that affect this culture. Most shrimp infections are caused by *Vibrio* bacteria. For this reason, different kinds of antibiotics like oxytetracycline are used to control the infections. Unfortunately, the bacterial capacity to reproduce and to mute quickly in addition the incorrect use of this antibacterial agents has induced the development of bacterial resistance. This is the principal problem that have to face up to shrimp farms.

---

**Palabras clave:** antibioticos, camarón, resistencia bacteriana

**Key words:** antibiotics, shrimp, antibacterial resistance

---

### Correspondencia

M. en C. María del Carmen Bermúdez A.  
Carretera a La Victoria Km 0.6, C.P. 83000  
Hermosillo, Sonora, México.  
Tel. Fax: (662) 280-00-58  
e-mail: cbermudez@ciad.mx

Fecha de recepción: 27 de noviembre de 2008  
Fecha de recepción de modificaciones: 30 de junio de 2009  
Fecha de aceptación: 11 de agosto de 2009

## Introducción

En México, el cultivo de camarón inició principalmente a lo largo de la costa Noroeste del Pacífico, a mediados de los años 80's, usando la especie *Litopenaeus stylirostris*<sup>1</sup>. En la actualidad, es *Litopenaeus vannamei* la especie más ampliamente cultivada por su fácil manejo<sup>2</sup>. La camaronicultura que se desarrolla en el Noroeste (Sonora, Sinaloa, Baja California Sur, Baja California Norte y Nayarit), asciende aproximadamente al 96% de la producción nacional (114,317 Ton). Aunado al valor económico de su producción y la infraestructura empleada en su cultivo y procesamiento, es la más importante de México<sup>3</sup>.

La captura de camarón silvestre ha implicado diversos problemas de tipo social y ambiental como consecuencia de su sobreexplotación. Ante esto, la acuicultura aparece como una opción favorable para satisfacer la demanda de este producto. Por lo que, desde el punto de vista financiero, el cultivo de camarón blanco (*Litopenaeus vannamei*) y del camarón azul (*Litopenaeus stylirostris*), se perfila como una actividad económicamente viable<sup>4</sup>.

En las últimas dos décadas la captura de camarón silvestre en Sonora ha disminuido significativamente. De un promedio anual de 15,718 Ton en la década de los 80's, cayó a 11,012 Ton en los 90's<sup>5</sup>. Mientras que, la producción por acuicultura va en incremento. En el año 2002, la producción de camarón fue de 24,500 Ton, y en el 2007 esa cifra prácticamente se triplicó, alcanzando las 68,510 Ton.<sup>6</sup>

El cultivo intensivo de camarón puede ser afectado por una serie de problemas, siendo uno de los más importantes el relacionado con las enfermedades<sup>1</sup>. Éstas pueden ocasionar el fracaso de las cosechas en las granjas donde se tiene una alta densidad de población o biomasa<sup>2</sup>. Dentro de las enfermedades bacterianas, la vibriosis es la más frecuente y se presenta tanto en la fase larvaria del camarón como en la de crecimiento. Esta enfermedad es causada por bacterias del género *Vibrio* y es considerada la principal causa de mortalidad en la etapa larvaria<sup>5</sup>. Esto, ha hecho necesario el empleo de antibióticos para controlar el riesgo de infecciones por patógenos<sup>7</sup>. Sin embargo, el uso de estos compuestos en el cultivo de camarón puede inducir el desarrollo de bacterias resistentes a diversos antimicrobianos<sup>8</sup>. Con esta revisión se pretende plantear un panorama claro que refleje los aspectos que pueden estar involucrados en la generación de resistencia bacteriana en los cultivos de camarón blanco *Litopenaeus vannamei*.

### Problemática de la acuicultura del camarón en México

El desarrollo de la acuicultura ha generado diversas opiniones entre acuicultores y pescadores. Por un lado, el pescador tradicional atribuye la disminución en la captura de camarón a los daños que el cultivo de este crustáceo está ocasionando al ecosistema marino. Mientras que, los propietarios y operadores de granjas

acuícolas atribuyen estas bajas en la captura a la sobreexplotación y contaminación de la zona costera. También se considera que el desarrollo de la actividad acuícola en México ha sido pobre o moderado debido a los problemas con la posesión de tierras, la falta de apoyo del gobierno y al incremento en las enfermedades. Siendo éstos los principales problemas a los cuales se enfrenta la camaronicultura en el país<sup>5</sup>.

### Las enfermedades en camarón, una de las principales amenazas que enfrenta la acuicultura

En la acuicultura, las enfermedades virales y bacterianas han surgido como un problema serio y representan el reto más importante que enfrenta esta industria<sup>4</sup>. Si bien, los virus son de los principales patógenos que afectan esta industria en todo el mundo como el virus del síndrome de Taura (TSV), virus de la cabeza amarilla (YHV) y el virus de la mancha blanca (WSSV), que pueden provocar mortalidades de hasta el 100% de los organismos cultivados<sup>9</sup>, otros microorganismos de tipo bacteriano también pueden ocasionar infecciones que son destructivas para la granja. Tal es el caso de las enfermedades ocasionadas por bacterianas del género *Vibrio*, así como también la bacteria causante de la enfermedad denominada hepatopancreatitis necrotizante (NHP) que son las principales responsables de las infecciones que afectan a las especies de camarón que se cultivan<sup>1</sup>. La distribución de las infecciones por NHP ha sido virtualmente limitada a América, pero la Oficina Internacional de Epizootias (OIE) han realizado algunas consideraciones debido al potencial que presenta esta enfermedad y que podría extenderse a todo el mundo, ya que las mortalidades ocasionadas en camarón por NHP pueden ser de hasta el 95% de los organismos infectados en el estanque, ocasionando grandes pérdidas en un ciclo de cultivo.

El agente causal de NHP es una bacteria Gram (-), patógena intracelular obligatoria, siendo la forma morfológica predominante redonda no flagelada (rickettsia). Ocasionalmente, muestra una zona central reducida indicando la replicación por fusión binaria<sup>10</sup>.

La primera infección por NHP en camarón de cultivo se reportó en una granja del estado de Texas en el año de 1985 y posteriormente, se presentaron brotes en Perú, Ecuador, Venezuela, Brasil, Panamá, Costa Rica y México ocasionando mortalidades significativas en las granjas camaronícolas. Esta enfermedad, es también conocida como hepatopancreatitis granulomatosa y hepatopancreatitis necrotizante de Texas y ha sido identificada la infección en las especies de *Litopenaeus vannamei*, *L. setiferus*, *L. stylirostris*, *Farfantepenaeus aztecus* y *californiensis*.

Entre los síntomas que presentan los camarones infectados con NHP se incluyen reducción en la ingesta de alimento, letargo, intestino vacío, cuerpo flácido, oscurecimiento de branquias, expansión de cromatóforos dando una apariencia de oscurecimiento

alrededor de los pleópodos y una marcada atrofia del hepatopáncreas. En una infección severa de NHP el hepatopáncreas muestra un reblandecimiento y una coloración oscura ocasionada por la melanización de los túbulos hepatopancreáticos<sup>11</sup>.

Las bacterias de *Vibrio sp* constituyen la mayoría de las bacterias aisladas del estómago, branquias y cutícula de los camarones, ya que siempre están presentes, causando la enfermedad y mortalidades cuando se rompe su equilibrio o cuando el sistema inmune del camarón está suprimido, lo cual puede deberse a diversos factores. La vibriosis sistémica, erosión bacteriana, síndrome de Zoea II y la enfermedad de las bolitas blancas<sup>10</sup> son algunas de las enfermedades producidas por bacterias del género *Vibrio* que afectan al camarón.

La vibriosis sistémica, también conocida como el síndrome de la gaviota, afecta a todas las especies de camarón cultivable, ya que pueden ser susceptibles a infectarse cuando se encuentran en condiciones de estrés. Las especies de *Vibrio*; *harveyi*, *vulnificus*, *parahaemolyticus*, *alginoliticus* y *Vibrio sp*. están relacionadas con esta patología<sup>4</sup>.

La erosión bacteriana del caparazón, es una enfermedad que se presenta en todas las especies de peneidos tanto juveniles como adultos. Se manifiesta por la aparición de manchas color café o negras, en áreas erosionadas por la acción de bacterias quitinolíticas como *Vibrio sp* y *Aeromonas sp*, *Spirillum sp* y *Flavobacterium sp*.<sup>4</sup>. Ésta es una enfermedad autolimitante que, cuando el camarón muda, generalmente desaparece. Si no se controla, se vuelve más grave y puede llegar a convertirse en una infección sistémica<sup>12</sup>.

El Síndrome de Zoea II es una enfermedad que causa mortalidades altas en la etapa juvenil. En Ecuador, se encontró que el agente causal de esta enfermedad es *V. harveyi*, aunque otros autores han informado la posible presencia de bacterias intracelulares. Esta infección fue detectada por primera vez en el año de 1993 en cultivos de camarón *Litopenaeus vannamei* en Ecuador, México y Estados Unidos<sup>4</sup>.

La enfermedad llamada de "bolitas blancas", presenta una apariencia de bolitas, que es debida a células descamadas del hepatopáncreas o hepatocitos hipertrofiados y redondeados que se ven como formaciones esféricas. Se cree que estas bolitas son debidas a la presencia de toxinas producidas principalmente por *Vibrio spp*<sup>12</sup>. Las especies de *Vibrio* relacionadas con este síndrome son *V. alginolyticus* y *V. harveyi*<sup>13, 12</sup>.

Ante esto, se ha hecho necesaria la aplicación de medidas de bioseguridad y monitoreo constante para la detección de patógenos<sup>2</sup> y el control de estas enfermedades.

### Uso de antibióticos en la acuicultura de camarón

Un antibiótico es una sustancia química derivada o producida por microorganismos que poseen la capacidad de matar o inhibir el desarrollo de otros microorganismos<sup>14</sup>. Son de uso común en la acuicultura durante los ciclos de producción, tanto en la fase larvaria como en la de crecimiento. El empleo de antibióticos en la acuicultura se ha asociado con problemas ambientales y de salud humana. Entre éstos, se incluyen la resistencia bacteriana, la persistencia en el ambiente acuático y los efectos sobre la biogeoquímica del sedimento. También está, la acumulación de residuos de antibióticos en los tejidos de camarón que pueden alterar la flora intestinal y provocar problemas de intoxicación o alergias en el consumidor<sup>15</sup>.

En México, los antibióticos más utilizados para contrarrestar las enfermedades producidas por bacterias del género *Vibrio* son oxitetraciclina (OTC), florfenicol (FFC), ormetoprim - sulfametoxazol, sarafloxacin (SARA) y enrofloxacin (ENRO)<sup>1,7</sup>. Alrededor del mundo, se emplean además antibióticos como clortetraciclina, quinolonas, ciprofloxacina, norfloxacina, ácido oxolínico, perfloxacina, sulfametazina, gentamicina y tiamulina<sup>16</sup>. En el ciclo de cultivo 2007 en el estado de Sonora, se registró que el 38.18 % de las unidades de producción de camarón utilizaron algún antibiótico, siendo OTC el tuvo un mayor el empleo<sup>6</sup>. La frecuencia de uso de los antibióticos en las granjas de producción se muestra en la Tabla 1.

**Tabla 1. Frecuencia del uso de antibióticos durante el ciclo de cultivo 2007 en las unidades de producción de camarón en el estado de Sonora**

Antibiótico	Número de granjas que usaron antibióticos	Frecuencia de uso de antibióticos (%)
Oxitetraciclina	29	65.91%
Florfenicol	10	22.73%
Enrofloxacin	4	9.09%
Amonia Cuaternaria	1	2.27%

Fuente: COSAES, 2007<sup>6</sup>

### Oxitetraciclina (OTC)

Es un antibiótico de amplio espectro usado en el tratamiento de enfermedades bacterianas en granjas acuícolas<sup>17</sup>. Perteneció al grupo de las tetraciclinas, las cuales ejercen su acción antimicrobiana en muchas bacterias Gram (-) y (+), rickettsias, micoplasmas y otras<sup>12</sup>. Las tetraciclinas son producidas por especies de *Streptomyces* (también producen otros tipos de antibióticos), las cuales poseen determinantes de resistencia a este antibiótico<sup>18</sup>.

En camarón, OTC es utilizada en el tratamiento de infecciones como vibriosis, NHP y furunculosis. Actúa primeramente como bacteriostático y ejerce su efecto antimicrobiano a través de la inhibición de la síntesis proteica. Su acción se da a nivel del ribosoma bacteriano manteniendo una difusión pasiva por la membrana celular exterior de los poros hidrofílicos. Una vez en el interior de la célula bacteriana, se liga a la subunidad 30S de los ribosomas, impidiendo el acceso del aminoacil ARNt al sitio receptor del complejo ribosomal. Esto tiene como consecuencia la falta de adición de aminoácidos a la cadena peptídica en crecimiento<sup>19</sup>.

### **Enrofloxacin (ENRO)**

Es un antimicrobiano que se desarrolló en los años 80's para uso exclusivo en medicina veterinaria y se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de enfermedades bacterianas que afectan a las granjas acuícolas. Es un derivado del ácido nalidíxico, tiene un núcleo químico básico denominado "dihidroquinolina" o anillo 4-quinolónico y un grupo etilo en la posición 4 de este anillo, lo que favorece su absorción y disponibilidad, es un antibiótico principalmente lipofílico, con un peso molecular bajo lo que favorece su penetración tisular<sup>20,21</sup>. El mecanismo de acción de ENRO es a nivel del núcleo celular, inhibiendo la síntesis del ácido desoxirribonucleico (DNA) de las bacterias. Durante la fase de multiplicación de las bacterias, el DNA se pliega y despliega en forma alternada. Este proceso está controlado por la enzima DNA-girasa, la cual es inhibida por ENRO provocando un colapso en el metabolismo bacteriano y evitando que la información genética pueda ser copiada causando el efecto bactericida<sup>22</sup>.

Existen reporte farmacocinéticas de este antibiótico en otras especies acuáticas como tilapia (*Oreochromis niloticus*) y cangrejo (*scylla serrata*)<sup>21,23</sup>, pero en camarón las investigaciones son prácticamente nulas, lo que sugiere la importancia de realizar estudios que generen información científica con las distintas especies de camarón que se cultivan en el país, bajo las condiciones ambientales de cultivo de cada región para estimar si este antibiótico verdaderamente puede ser aplicado para contrarrestar infecciones bacterianas.

### **Ciprofloxacina (CIPRO)**

Es un metabolito de Enrofloxacin, considerado un fármaco de amplio uso terapéutico en humanos y animales. La acción antibacteriana de enrofloxacin se atribuye principalmente a este metabolito. Presenta actividad contra un amplio espectro de bacterias Gram (-) aerobias, incluyendo patógenos entéricos como *Pseudomonas* y *Serratia marcescens* y a patógenos Gram (+), aún cuando éstos hayan desarrollado resistencia a otros antibióticos, incluso a la penicilina<sup>23</sup>. No es activo contra bacterias anaerobias y puede utilizarse ocasionalmente, en combinación con otros antibacterianos en el tratamiento de infecciones causadas por micobacterias<sup>22</sup>.

En relación a su mecanismo de acción, los efectos antibacterianos de la CIPRO se deben a que ocasionan la inhibición de la topoisomerasa IV y la DNA-girasa bacteriana las cuales actúan rompiendo las cadenas del cromosoma bacteriano y luego pegándolas una vez que se ha formado la superhélice<sup>24</sup> al haber inhibición de estas enzimas, no se llevan a cabo estos procesos interrumpiéndose la multiplicación celular bacteriana.

### **Florfenicol (FFC)**

Este antibiótico es un compuesto fluorinado, derivado del tiamfenicol y es un potente bacteriostático de amplio espectro, es eficaz en el tratamiento de infecciones ocasionadas por *Pasteurella piscicida*, *Aeromonas salmonicida*, *Vibrio anguillarum* y *Edwardsiella tarda*<sup>25</sup>. Posee una estructura química muy similar a la del cloramfenicol y es efectivo en bacterias que han desarrollado la habilidad de inactivar otras drogas incluyendo tiamfenicol y cloramfenicol. Farmacocinéticamente, florfenicol ha sido reportado en algunas especies de peces como el salmón del atlántico (Salmon salar), en el cual presenta una biodisponibilidad de más de 95 %, mostrando una buena distribución en todos los órganos y los tejidos, su vida media de eliminación en peces es de menos de 15 h<sup>26</sup>; pero en camarón no existe información que nos permita conocer cual es el comportamiento cinético que tiene este compuesto en estos crustáceos.

### **Factores a considerar en el uso de antibióticos**

Los antibióticos no se deben de utilizar como medida preventiva, ya que las bacterias desarrollan resistencia a ellos de una manera muy rápida, provocando su ineficacia. La aplicación de agentes químicos sólo debe hacerse si existe un diagnóstico adecuado de la situación y siempre bajo protocolos de control previamente establecidos<sup>27</sup>. Para evaluar el impacto de la administración de antibióticos, debe conocerse el patrón de uso, la hidrología del área y las condiciones fisicoquímicas del agua<sup>5</sup>. Se deben considerar las buenas prácticas de manejo acuícola como la prioridad para evitar la entrada de patógenos a los sistemas de cultivo de camarón y los antibióticos únicamente deben usarse como último recurso<sup>28</sup>.

En la selección de un antibiótico, el costo es un factor importante ya que existen medicamentos muy efectivos contra algún patógeno, pero su precio los hace prácticamente imposibles de utilizar a las dosis adecuadas. En el caso de camarón, la vía de administración de antibióticos más frecuente es la oral, utilizando el alimento como vehículo, el cual es incorporado a un medio marino sumamente agresivo. Debido a esto, es importante que el antibiótico vaya dentro de un "pellet" para mantener su estabilidad y protegerlo de factores tales como lixiviación y unión a cationes trivalentes y divalentes<sup>29</sup>. El personal responsable de las granjas debe verificar que los camarones aún están comiendo para poder aplicar la terapia con el antibiótico, ya que de no ser así, no se tendrán resultados en el control de la enfermedad y sólo se contaminará el medio ambiente<sup>27</sup>.

La temperatura en los estanques de cultivo es un punto crítico a considerar, ya que pueden verse afectados parámetros como concentración máxima, volumen de distribución y velocidad de eliminación. El pH, oxigenación, salinidad, etapa de la enfermedad, cambios climáticos y presencia de alimento natural, son otros factores que afectan las terapias con los medicamentos<sup>30</sup>, y éstas deben ser solamente con los antibióticos permitidos para organismos acuáticos<sup>27</sup>.

### **Residuos de antibióticos en tejidos comestibles de camarón y sus implicaciones en la salud**

Otro de los problemas generados por el uso de antibióticos en la industria acuícola es la presencia de residuos en el producto que llega al consumidor<sup>31</sup>. Éstos, pueden afectar la flora intestinal humana de diversas maneras. Por ejemplo, ejerciendo una presión selectiva en las bacterias dominantes, promoviendo directa o indirectamente el desarrollo de resistencia, alterando la actividad metabólica enzimática, además de problemas de alergias e intoxicaciones. Lo anterior puede incrementar el riesgo de contraer ciertas infecciones<sup>32</sup>.

Es de suma importancia para la salud del consumidor, evaluar el riesgo por la presencia de residuos de antibióticos en los alimentos. Para ello deben calcularse y compararse los niveles de antibióticos en el ambiente con las concentraciones a las cuales se pueden ocasionar efectos biológicos. Las autoridades de diversos países monitorean regularmente los niveles de residuos de antibióticos en los alimentos. Con ello buscan no exceder los límites máximos de residuos (MRL)<sup>16</sup>.

### **Presencia de bacterias del género *Vibrio* en alimentos y sus implicaciones en la salud humana**

El género *Vibrio* incluye más de 30 especies, de las cuales 12 son patógenas para el ser humano, éstas han sido asociadas con enfermedades relacionadas con el consumo de alimentos, siendo *Vibrio cholera* del serotipo O1 y O139 de las más importantes, ya que han sido asociadas con brotes epidémicos de diarrea en muchas partes del mundo. También, han sido relacionadas con enfermedades transmitidas por alimentos otras especies de *Vibrio* como son *V. parahaemolyticus*, *vulnificus*, *alginolyticus*, *damsela*, *fluviales*, *frunci*, *hollisae*, *metschnikovii* y *mimicus*. En Estados Unidos de Norteamérica las especies de *Vibrio* han ocasionado aproximadamente 8000 infecciones anualmente<sup>33</sup>.

Comúnmente, las bacterias del género *Vibrio* pueden encontrarse en productos marinos como peces, ostiones o camarón, siendo esto más frecuente durante los meses de verano, un ejemplo es el incremento de *V. vulnificus* y/o *V. parahaemolyticus* en ostiones durante esa época del año<sup>34</sup>. *V. parahaemolyticus* es considerado como uno de los principales agentes causantes de gastroenteritis. Se caracteriza por ser una bacteria cuyo hábitat natural es el medio marino y agua de esteros, fue identificada por primera vez en 1950 como causante de infecciones en Japón y en Estados

Unidos debido al consumo de productos marinos poco cocinados o crudos. El principal factor de virulencia que posee esta bacteria es la producción de hemolisinas, las cuales son sustancias térmicamente estables que pueden resistir calentamientos de hasta 100° C por 10 min. La actividad biológica de la hemolisina incluye la hemólisis de los eritrocitos de algunas especies animales, citotoxicidad y letalidad en especies pequeñas, también ocasiona un incremento en la permeabilidad vascular<sup>33</sup>.

### **Sensibilidad / resistencia a antibióticos en bacterias**

La sensibilidad de una bacteria a algún antimicrobiano puede ser determinada de diversas maneras. El fundamento se basa en la inoculación de la bacteria en un medio de cultivo que contenga uno o más antibióticos en la concentración más baja; expresando la sensibilidad como la inhibición de su crecimiento<sup>14</sup>. La unidad de medida comúnmente usada para este fin es denominada concentración mínima inhibitoria (MIC).

Se entiende por resistencia bacteriana la capacidad natural o adquirida de una bacteria de permanecer insensible a los efectos bactericidas o bacteriostáticos de un antibiótico<sup>35</sup>. Las bacterias poseen una gran capacidad de adaptación y pueden desarrollar estos mecanismos. Su habilidad de adaptación está dada en cierta medida por sus cortos ciclos de vida y su alta frecuencia de mutación<sup>36,37</sup>.

Una misma bacteria puede desarrollar varios mecanismos de resistencia frente a uno o varios antibióticos. Del mismo modo, un antibiótico puede ser inactivado por diferentes mecanismos en diversas especies bacterianas. Por tanto, el desarrollo de resistencia bacteriana puede interpretarse como la pérdida de la sensibilidad de una bacteria frente a un antibiótico dado<sup>36</sup>.

Para destruir o inhibir el desarrollo de los microorganismos, existen condiciones básicas que debe cumplir un antibiótico, como son: unirse a un blanco específico o sitio activo en el microorganismo, estos sitios pueden ser diferentes dependiendo del antibiótico aplicado. Básicamente, el principio de acción de los antibióticos es el mismo; interrumpir algún mecanismo bioquímico indispensable para que la bacteria se desarrolle y sobreviva. Otra condición que debe cumplir el antibiótico es la de estar a una concentración suficiente para ocupar el mayor número de sitios activos y actuar en un período adecuado<sup>38</sup>.

### **Sensibilidad a antibióticos en bacterias del género *Vibrio***

Las bacterias del género *Vibrio* se consideran reservorios y vehículos de la resistencia a antibióticos, debido a su presencia abundante en aguas costeras, a su habilidad para desarrollarse rápidamente y a su capacidad de adquirir resistencia en respuesta a la presión selectiva<sup>39</sup>. *Vibrio* han mostrado resistencia a distintos antibióticos, esto se ha observado en diversos estudios, uno de ellos fue realizado por Le *et al.*<sup>40</sup>, quienes evaluaron la resistencia de este género a ácido oxolínico, trimetoprim, sulfametoxazol

y norfloxacin en cuatro granjas camaronícolas ubicadas en Vietnam. Encontrando que las cepas de *Bacillus* y *Vibrio* fueron las bacterias predominantemente resistentes y trimetoprim y sulfametoxazol los antibióticos en los cuales se registraron las mayores concentraciones de inhibición.

También, Roque *et al.*<sup>1</sup>, estudiaron la sensibilidad que mostraron 144 cepas bacterianas del género *Vibrio* aisladas de un sistema de cultivo de camarón a 15 antibióticos. Las cepas fueron obtenidas de unidades de producción ubicadas en el Noroeste del Pacífico Mexicano y los resultados del número de cepas que mostraron sensibilidad se observa en la Tabla 2. Donde se aprecia que OTC fue el antibiótico donde se obtuvo el mayor número de cepas de *Vibrio* resistentes y la concentración requerida de este antibiótico para lograr la inhibición bacteriana fue de 304 mg/L. En el caso de florfenicol y enrofloxacin, se observó que fueron estos compuestos los que presentaron el mayor número de cepas sensibles y las concentraciones mínimas inhibitorias requeridas fueron de 1.79 y 0.45 mg/L respectivamente.

La resistencia que generan las bacterias a las tetraciclinas se debe a una modificación enzimática codificada por transposones<sup>37</sup>, pero el mecanismo de resistencia más común en bacterias Gram (+) es por expulsión activa. En algunas bacterias Gram (-), es común la producción de proteínas citoplásmicas que protegen al ribosoma de la acción del antimicrobiano<sup>41,39</sup>, dichas proteínas son codificadas por los determinantes génicos *tetL* y *tetM*. Éstos, confieren resistencia a las tetraciclinas y se encuentran ampliamente distribuidos entre todas las especies bacterianas, generando que una mayor proporción de bacterias desarrollen resistencia a oxitetraciclina<sup>42,41</sup>.

**Tabla 2. Sensibilidad de bacterias del género *Vibrio* a agentes antimicrobianos empleados comúnmente en el cultivo de camarón y Concentraciones Mínimas Inhibitorias (CMI) de antibióticos requeridos para estas cepas**

Sensibilidad	Antibiótico		
	Florfenicol	Enrofloxacin	Oxitetraciclina
	Número de cepas de <i>Vibrio</i>		
Resistente	1	0	43
Intermedio	18	3	26
Sensible	85	89	29
CMI (mg/L)	1.79	0.45	304

Roque *et al.*, 2001

Otro estudio realizado por Chanratchakool *et al.*<sup>43</sup>, donde se determinó la CMI para OTC para diferentes especies de *Vibrio*, se encontró que la concentración del antibiótico varió entre 39

y 100 mg/L. Además, de las 12 especies de *Vibrio* analizadas en ese estudio, el 66% fue resistente a OTC. También, Molina *et al.*<sup>44</sup> estudiaron la sensibilidad a antibióticos en cepas de *Vibrio*, determinando que el 20% de las 30 cepas aisladas mostraron resistencia a OTC. Por su parte, Akinbowale *et al.*<sup>45</sup> encontraron que sólo el 6.45% de las 62 cepas estudiadas fueron resistentes a OTC. Estos resultados demuestran la gran variabilidad de la sensibilidad a los antibióticos que muestran las bacterias del género *Vibrio* que han sido aisladas de las diferentes áreas geográficas.

En el año 2001 Tendencia y De la Peña<sup>8</sup>, evaluaron la incidencia de resistencia a los antibióticos, OTC, furazolidona, ácido oxolínico y cloranfenicol, esto en bacterias aisladas del ambiente acuícola con y sin antecedentes de uso de antibióticos, así como en los cuerpos receptores. Los resultados obtenidos permitieron asociar la incidencia de *Vibrio* al uso de antibióticos, ya que la mayoría de las bacterias aisladas pertenecieron a este género, principalmente *V. harveyi*. Además, los niveles más altos de bacterias resistentes se presentaron en aquellos estanques con antecedentes de uso de antibióticos, así como en los que se estaba aplicando el medicamento en ese momento. McPhearson *et al.*<sup>46</sup>, evaluaron la resistencia a tetraciclina y oxitetraciclina llegando a conclusiones similares a las de Tendencia y De la Peña<sup>8</sup>.

### Desarrollo de resistencia bacteriana

El desarrollo de resistencia bacteriana se presenta básicamente en dos formas; natural o intrínseca y adquirida. La resistencia intrínseca se define como aquella que es característica de todos los miembros de una especie o género dado. En muchos casos se refiere a la incapacidad de un antibiótico para llegar al punto diana<sup>36,47</sup>. Este tipo de resistencia no está relacionada con el uso de antibióticos<sup>14</sup>. La resistencia adquirida es debida a la modificación del material genético de la bacteria, puede aparecer como resultado de una mutación al azar de genes localizados en los cromosomas o en sitios extracromosómicos, o por transferencia de este material<sup>35,48</sup>. Este tipo de resistencia puede estar o no relacionada con el uso de algún determinado compuesto.

La presión selectiva en las bacterias, se refiere a las condiciones ambientales que promueven que éstas adquieran la habilidad para desarrollar resistencia a agentes antimicrobianos<sup>49</sup>. El uso frecuente de antibióticos ejerce una presión selectiva que favorece la supervivencia y proliferación de cepas resistentes<sup>36,35</sup>.

El término "persistencia" es empleado para describir la resistencia que se manifiesta en presencia del antibiótico. Las cepas persistentes se detectan durante la terapia con antibióticos y poco tiempo después de la administración de la misma, pero pueden permanecer en el ambiente y emerger bajo condiciones de presión selectiva. Esto debe ser considerado cuando se determina la sensibilidad durante una infección<sup>18</sup>.

La resistencia puede también ser clasificada como endógena o exógena, la primera puede ser el resultado de mutaciones en la diana o en los mecanismos de regulación. Las mutaciones en la diana de la bacteria dependerán de que en el ambiente esté presente el antibiótico al cual se confiere resistencia, ya que depende de su mecanismo de acción. Las mutaciones en los mecanismos de regulación ocurren independientemente de la presencia del antibiótico<sup>50</sup>.

En la resistencia exógena, la alteración que condiciona la resistencia es debida a la adquisición de genes transportados en plásmidos extracromosomales, transposones o integrones. Estos elementos son adquiridos por nuevas cepas huésped a través de transferencia horizontal mediada por los procesos de transducción y transformación entre organismos Gram (+) o conjugación entre organismos Gram (-)<sup>47</sup>. Este tipo de resistencia se desarrolla y dispersa como consecuencia de la exposición de las bacterias a los agentes antimicrobianos<sup>51</sup>.

En el proceso de transducción, un bacteriófago transfiere ADN extracromosomal bacteriano incorporado en su cubierta proteica. Las bacterias receptoras de este material genético pueden transferirlo a su descendencia. En la transformación, las bacterias pueden incorporar ADN proveniente del medio ambiente. El origen del ADN en el medio ambiente es debido a bacterias que durante ciertas fases de su crecimiento excretan ese material genético. La conjugación consiste en la transferencia de determinantes R entre bacterias mediante el acoplamiento directo de las células bacterianas a través de un pili sexual. En los tres casos de transferencia de información genética, las bacterias se harán resistentes si la información genética adquirida codifica para algún mecanismo de resistencia<sup>51</sup>.

Los antibióticos pueden inducir la modulación de la expresión de genes de resistencia a nivel de la transcripción, de este modo, puede actuar de tres maneras diferentes; como agente antibacteriano, como inductor de la resistencia contra sí mismo e induciendo la diseminación de determinantes de resistencia, tal es el caso de las tetraciclinas en las bacterias Gram (-)<sup>50</sup>.

### **Efectividad de los tratamientos con antibióticos**

El principal objetivo de usar antibióticos en el tratamiento de enfermedades es la erradicación del patógeno tan rápido como sea posible, con los efectos adversos mínimos para el organismo tratado<sup>38</sup>. Para que una terapia antibacteriana resulte eficaz se requiere que sea capaz de situar al fármaco dentro de un nivel denominado "ventana terapéutica". Ésta incluye la dosis que sea capaz de inhibir el crecimiento bacteriano, que la susceptibilidad del patógeno haya sido comprobada y que se mantengan las concentraciones mínimas inhibitorias<sup>52</sup>.

Es común establecer tratamientos terapéuticos sin tener el conocimiento completo del agente etiológico involucrado y de su

sensibilidad al antimicrobiano aplicado<sup>53</sup>. Esto se conoce como tratamiento empírico o presuntivo y se da como resultado de suponer una infección basada en la experiencia de situaciones semejantes. La justificación de un tratamiento de este tipo es que las enfermedades se tratan mejor en las fases tempranas de la infección. Esto evitaría exponer al animal a una infección más grave o a la muerte<sup>14</sup>.

La farmacocinética de los antibióticos puede verse afectada por diversos factores, como son la especie, temperatura, salinidad del agua, vía de administración y condiciones experimentales. Los estudios de farmacocinética y biodisponibilidad de agentes antibacterianos en el camarón cultivado, son importantes para determinar las dosis y formulaciones óptimas. Esto con el fin de establecer el tiempo de retiro de la droga en los organismos cultivados. Con lo anterior, se minimizarían los efectos ambientales y sobre la salud humana<sup>54</sup>.

La mayoría de los estudios de antimicrobianos que se llevan a cabo en acuicultura, se enfocan a determinar la susceptibilidad o su biodisponibilidad *in vitro*. Muy pocos estudios profundizan sobre los efectos terapéuticos en alguna enfermedad o en un patógeno en particular<sup>55</sup>. Debido a la escasez de datos, sólo se puede indicar de manera general que la aplicación de antibióticos a dosis bajas, tiende a promover la resistencia bacteriana. Mientras que las dosis altas tienden a matar a los microorganismos rápidamente<sup>38</sup>. De manera que, los tratamientos que no son efectivos además de no resolver el problema se traducen en dinero perdido y generación de resistencia bacteriana<sup>43</sup>.

### **Presencia de antibióticos en sedimento y desarrollo de resistencia bacteriana**

El sedimento sirve como reservorio de residuos de antibióticos<sup>56</sup>. Al ser administrados los agentes antibacterianos, una parte pueden permanecer en el ambiente. Esto sucede, cuando parte del alimento medicado que se administra no es ingerido y cae directamente al sedimento, otra porción no es absorbido durante su paso por el intestino y es liberado a través de las heces, la orina y fluidos biliares<sup>57</sup>.

Los factores que influyen en el almacenamiento de residuos de antibiótico en sedimento son diversos, entre los que se encuentran las variables hidrográficas, tipo de sustrato<sup>57</sup>, tasa de sedimentación, así como la profundidad a la que se encuentran estos residuos. Oxitetraciclina es muy soluble en agua de mar y la difusión y solvatación son los principales procesos por los cuales se libera del sedimento<sup>58</sup>. La concentración de oxitetraciclina disminuye a medida que aumenta la profundidad<sup>59</sup> y la vida media ( $T_{1/2}$ ) incrementa cuanto más profundo se encuentre depositado.

La vida media de un antibiótico es el tiempo requerido para reducir a la mitad la cantidad de la droga presente en un



compartimento<sup>60</sup>. La vida media de OTC ha sido determinada por diversos autores, con resultados muy variables, Samuelson (1989)<sup>58</sup>, determinó una  $T_{1/2}$  para OTC de 32 días y 39 días de persistencia. Sin embargo al cubrir el sedimento con más sedimento (capa de 4 cm de espesor) se observó una degradación mucho más lenta, aumentando la vida media hasta 64 días y 220 días de persistencia. Por otro lado, Hektoena (1995)<sup>61</sup> determinó una  $T_{1/2}$  de OTC de 151 días cuando esta se encontraba a una profundidad de 0-1 cm, y una  $T_{1/2}$  mayor a 300 días cuando la profundidad era de 5-7 cm.

La acumulación de antibióticos en el sedimento puede tener efectos ecotoxicológicos y sobre la salud humana<sup>61,58</sup>, ya que pueden afectar la actividad microbiana y alterar la circulación biogeoquímica de elementos tales como carbono, nitrógeno, fósforo y azufre<sup>15</sup>. También puede verse disminuida la capacidad de los microorganismos para reducir sulfatos<sup>5</sup>, afectando la calidad del sedimento y del ambiente<sup>15</sup>. Algunos estudios realizados en granjas acuícolas mostraron que la presencia de residuos de antibióticos en agua y sedimento tiene una relación directa con el desarrollo de bacterias resistentes<sup>40, 42, 58</sup>. Tal es el caso de OTC, que puede acumularse en sedimento, pero su efecto antimicrobiano puede perderse al asociarse con la materia orgánica presente<sup>42</sup> como arcilla, sustancias húmicas, iones de  $Ca^{++}$  y  $Mg^{++}$  y proteínas<sup>62,63</sup>.

La influencia de OTC en el desarrollo de resistencia está dada principalmente por su persistencia en los sedimentos, la dosis a la cual es aplicado y la frecuencia de uso. También deben ser considerados diversos factores como las condiciones ambientales e hidrográficas, la especie bacteriana y el desarrollo de mecanismos de resistencia, así como la transferencia de ésta. Por lo tanto, los resultados encontrados de resistencia bacteriana a OTC difícilmente pueden extrapolarse a los datos obtenidos con otro antibiótico, porque tienden a variar considerablemente. Por ello, es posible que la resistencia que presenten las bacterias bajo las condiciones de cierta región, sea diferente a la que se observe en otros lugares.

El uso apropiado de los antibióticos en las granjas de cultivo de camarón es fundamental para lograr la efectividad y evitar la contaminación del medio ambiente y del producto final, así como el desarrollo de resistencia bacteriana.

### Regulaciones para el uso de antibióticos en acuicultura en México

Desde en año 1999, los laboratorios de diagnóstico de las enfermedades que afectan a los camarones peneidos cultivados en el país, han confirmado constantemente casos de infecciones. A raíz de lo anterior nació la necesidad de elaborar una norma emergente que ayudara a enfrentar el problema. Ésta fue publicada en el Diario Oficial de la Federación el 19 de Julio del año 2002, como Norma Oficial Mexicana de Emergencia

NOM-EM-05-PESC-2002<sup>64</sup>. En ella se establecieron “los requisitos y medidas para prevenir y controlar la dispersión de enfermedades de alto impacto y para el uso y aplicación de antibióticos en la camaronicultura nacional”.

Por otro lado, se encuentra en proceso el proyecto de norma: “PROY-NOM-059-PESC-2004<sup>65</sup>, que regulará el uso de antimicrobianos en el cultivo de crustáceos en la República Mexicana”. Este proyecto de norma contempla autorizar el uso de oxitetraciclina, sarafloxacin, enrofloxacin y florfenicol para el control de las enfermedades de origen bacteriano que afectan a los crustáceos cultivados. Esto con el fin de regular y controlar su uso en las granjas de producción.

## Conclusión

El desarrollo de la camaronicultura en México ha incrementado la necesidad de intensificar las prácticas de cultivo para maximizar los beneficios. Los antibióticos como OTC, son administrados a las granjas de camarón a través del alimento para tratar enfermedades como vibriosis, sin embargo, la presencia de este u otros antibiótico a bajas concentraciones en los sedimentos por efecto de la lixiviación y el uso continuo, puede provocar el desarrollo de cepas bacterianas resistentes ó multiresistentes a los antibióticos. La transferencia de bacterias patógenas resistentes a humanos y animales, puede por tanto reducir la eficacia de tratamientos con estos compuestos.

El uso de los antibióticos en la industria acuícola, se debe basar en el entendimiento farmacocinético que tienen estos compuestos en organismos específicos, como es el caso de camarón y también en el impacto que tienen estos químicos sobre la microflora del ambiente, de esta manera se logrará disminuir la generación de resistencia bacteriana y la residualidad de antibióticos en los productos destinados al consumidor y comercializados en los mercados nacionales e internacionales.

## Referencias

1. Roque A., Molina A. A., Bolán M. C., Gomez G. B. 2001. *In vitro* susceptibility to 15 antibiotics of vibrios isolated from penaeid shrimps in Northwestern Mexico *International Journal of Antimicrobial Agents*, 17:383-387.
2. Galaviz S. L., Molina G. Z. J., González G. J. R., Ibarra G. J. C. 2007. Patógenos que disminuyen la calidad del camarón de cultivo. *Revista Salud Pública y Nutrición*, 12:419-425.
3. Anónimo. 2008. 1er Foro de Camarón de Cultivo en el Pacífico Norte. SAGARPA. Hermosillo, Sonora.
4. Morales C. M. S. 2004. Enfermedades del camarón. Detección mediante análisis en fresco e histopatología. 1<sup>ra</sup> ed. Editorial Trillas, México, D. F. pp 5, 59-69

5. Páez O. F., Gracia A., Flores V. F., Lyle F. L. P., Alonso R. R., Roque A., Ruiz F. A. C. 2003. Shrimp aquaculture development and the environment in the Gulf of California ecoregion. *Marine Pollution Bulletin*, 46:806–815.
6. Comité de Sanidad Acuícola del Estado de Sonora, A. C. (COESAES). 2008. Informe final del ciclo 2007: Campaña de manejo integral contra patologías de camarón.
7. Soto R. S., Simoes N., Roque A., Gómez G. B. 2006. Pathogenicity and colonization of *Litopenaeus vannamei* larvae by luminescent vibrios. *Aquaculture*, 258:109–115.
8. Tendencia E. A., De la Peña L. D. 2001. Antibiotic resistance of bacteria from shrimp ponds. *Aquaculture*, 195:193–204.
9. Sánchez M. J. G., Aguirre G. G., Mejía H. R. 2007. White Spot Syndrome Virus in cultured shrimp. *Aquaculture Research*, 38:1339–1354.
10. Vincent G. A., Lotz J. M. 2007. Advances in research of necrotizing hepatopancreatitis bacterium (NHPB) affecting penaeid shrimp aquaculture. *Reviews Fisheries Science*, 15:63–73.
11. Lightner D. V. 1996. A Handbook of pathology and diagnostic procedures for diseases of penaeid shrimp. Department of Veterinary Science, University of Arizona. Tucson, AZ.
12. Gómez G. B., Roque A., Guerra F. A. 2001. Enfermedades infecciosas más comunes en la camaronicultura en México y el impacto del uso de antimicrobianos, En: Páez-Osuna F. (ed.), *Camaronicultura y Medio Ambiente*. UNAM. pp 315–346.
13. Vandenberghe J., Verdonck L., Robles A. R., Rivera G., Bolland A., Balladares M., Gómez G. B., Calderon J., Sorgeloso P., Swings J. 1999. Vibrios associated with *Litopenaeus vannamei* larvae, postlarvae, broodstock, and hatchery probionts. *Applied and Environmental Microbiology*, 65(6):2592–2597.
14. Mota L. M. A. 1996. Farmacología Veterinaria. 1ª ed. Universidad Veracruzana, México, pp 50–51.
15. Ma D., Hu Y., Wang J., Ye, S., Li, A. 2006. Effects of antibacterials use in aquaculture on biogeochemical processes in marine sediment. *Science of the Total Environment*, 367(1):273–277.
16. Holmstrom K., Gräslund S., Wahlström A., Pongshompoo S., Bengtsson B. E., Kautsky, N. 2003. Antibiotic use in shrimp farming and implications for environmental impacts and human health. *International Journal of Food Science and Technology*, 38:255–266.
17. Wang Q., Liu Q., Li J. 2004. Tissue distribution and elimination of oxytetracycline in perch *Lateolabrus janopicus* and black seabream (*Sparus macrocephalus*) following oral administration. *Aquaculture*, 237:31–40.
18. Inglis V. 1996. Antibacterial Chemotherapy in Aquaculture: Review of Practice, Associated Risks and Need for Action. En Arthur J. R., Lavilla-Pitogo C. R., Subasinghe R. P. (eds.), *Use of Chemicals in Aquaculture in Asia*. Southeast Asian Fisheries Development Center, Aquaculture Department Tigbauan, Iloilo, Philippines. p.16
19. Prescott J. F., Baggot J. D., Walter D. R. 2000. *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. 3ª ed. Iowa State University Press. Ames.
20. Jun T., Xian-le Y., Zong-lin Z. 2006. Pharmacokinetics and the active metabolite of enrofloxacin in Chinese mitten-handed crab (*Eriocheir sinensis*). *Aquaculture*, 260:69–76.
21. Weihai X., Xiaobin Z., Xinting W., Liping D., Gan, Z. 2006. Residues of enrofloxacin, furazolidone and their metabolites in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Aquaculture*, 254:1–8.
22. Williams R.R., Bell T.A., Lightner D.V. 2002. Shrimp antimicrobial testing: II. Toxicity testing and safety determinations for twelve antimicrobials with penaeus shrimp larvae. *Journal Aquatic Animal Health*, 4:262–270.
23. Wen F., Shuai Z., Kai Z., Si-cheng L. 2007. Pharmacokinetics and tissue distribution of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin in *Scylla serrata* following oral gavage at two salinities. *Aquaculture*, 272:180–187.
24. Banerjee S., Devaraja, T., Shariff, M., Yusoff, F. 2007. Comparison of four antibiotics with indigenous marine Bacillus spp. in controlling pathogenic bacteria from shrimp and Artemia. *Journal of Fish Diseases*, 30:383–389.
25. Vue C., Schmidt J.L., Stehly R. G., Gingerich H. W. 2002. Liquid chromatography determination of florfenicol in the plasma of multiple species of fish. *Journal of Chromatography B*, 780:111–117.
26. Yanong P.R., Curtis W.E. 2005. Pharmacokinetic studies of Florfenicol in Koi Carp and threespot gourami *Trichogaster trichopterus* after oral and intramuscular treatment. *Journal of Aquatic Health*, 17:129–137.
27. Chávez S. M., Montoya R. L. 2005. Medidas de bioseguridad en granjas camaronícolas. *Panorama Acuícola Magazine*, 10 (2):54–59.
28. Chávez S. M., Higuera C. I. 2003. Buenas prácticas y consideraciones de inocuidad en el cultivo de camarón. Manual de Buenas Prácticas de Producción Acuícola de Camarón para la Inocuidad Alimentaria. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A. C., Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria y SAGARPA. Hermosillo, Sonora, p.19.
29. Cabello F. C. 2004. Antibióticos y acuicultura en Chile: consecuencias para la salud humana y animal. *Revista Médica de Chile*, 132:1001–1006.
30. Montoya V. N. 2002. Residuos de antibióticos en camarones: límites residuales y detección de fenicoles. Centro Nacional de Acuicultura e Investigaciones Marinas (CENAIM). Boletín No. 54. Guayaquil, Ecuador.
31. 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.

32. WHO. 2006. Report of a Joint FAO/OIE/WHO Expert Consultation on Antimicrobial Use in Aquaculture and Antimicrobial Resistance.
33. Pruzzo C., Huq A., Colwell R.R., Donelli G. 2005. Pathogenic *Vibrio* species in the marine and estuarine environment. *Oceans and Health, Pathogens in the Marine Environment*, Edit. Belkin and Colwell, Spring, New Cork. pp. 217-252.
34. Cook D. W., O'Leary P., Hunsucker J. C., Sloan E.M., Bower J. C., Blodgett R. J., DePaola, A. 2002. *Vibrio vulnificus* and *Vibrio parahaemolyticus* in U.S. retail shell oysters, A national survey from June 1998 to July 1999. *Journal of Food Protection*, 65:79-87.
35. Greca A. A. 2003. La resistencia bacteriana y los nuevos antibióticos. VI Jornadas Internacionales de Medicina Interna - X Jornadas de Medicina Interna del Litoral Argentino.
36. Daza P. R. M. 1998. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, 22:57-67.
37. Tang C. M., Moxon E. R. 2001. The impact of microbial genomics on antimicrobial drug development. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 2:259-269.
38. Phillips I., Casewell M., Cox T., De Groot B., Friis C., Jones R., Nightingale C., Preston R., Waddells J. 2004. Does the use of antibiotics in food animals pose a risk to human health?. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 53:28-52.
39. Dang H., Zhang X., Song L., Chang Y., Yang G. 2007. Molecular determination of oxytetracycline-resistant bacteria and their resistance genes from mariculture environments of China. *Journal of Applied Microbiology*, 103:2580-2592.
40. Le T. X., Munekage Y., Kato S. 2005. Antibiotic resistance in bacteria from shrimp farming in mangrove areas. *Science of the Total Environment*, 349:95-105.
41. Poole K. 2002. Mechanisms of bacterial biocide and antibiotic resistance. *Journal of Applied Microbiology Symposium Supplement*, 92:55-64.
42. Tendencia E. A., De la Peña L. D. 2002. Level and percentage recovery of resistance to oxytetracycline and oxolinic acid of bacteria from shrimp ponds. *Aquaculture*, 213:1- 13.
43. Chanratchakool P., Pearson M., Limsuwan C., Roberts R. J. 1995. Oxytetracycline sensitivity of *Vibrio* species isolated from diseased black tiger shrimp, *Penaeus monodon* Fabricius. *Journal of Fish Diseases*, 18:79-82.
44. Molina A. A., García G. A., Abreu G. A., Bolán M. C., Roque A. Gomez G. B. 2002. Plasmid profiling and antibiotic resistance of *Vibrio* strains isolated from cultured penaeid shrimp. *FEMS Microbiology Letters*, 213:7-12.
45. Akinbowale O. L., Peng H., Barton M. D. 2006. Antimicrobial resistance in bacteria isolated from aquaculture sources in Australia. *Journal of Applied Microbiology*, 100:1103-1113.
46. McPhearson R. M., De Paola A., Zywno S. R., Motes L. M., Guarino A. M. 1991. Antibiotic resistance in Gram-negative bacteria from cultured catfish and aquaculture ponds. *Aquaculture*, 99:203-211.
47. Woodford N., Ellington M. J. 2007. The emergence of antibiotic resistance by mutation. *Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 13:5-18.
48. Fernández R.F., López H. J., Ponce M. L. M., Machado B. C. 2003. Resistencia bacteriana. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 32(1):44-48.
49. Tenover F. C. 2001. Development and spread of bacterial resistance to antimicrobial agents: An overview. *Clinical Infectious Diseases*, 33(3):108-115.
50. Courvalin P. 2008. Predictable and unpredictable evolution of antibiotic resistance. *Journal of Internal Medicine*, 264 (1):4-16.
51. Pacheco J. C. 1996. Los mecanismos de la resistencia bacteriana. *La revista médica del Centro de Investigación y Estudios Médicos (CIEM)*. 1(1).
52. López H. S., Olvera L. G. 2000. Problemática del uso de enrofloxacin en la avicultura en México. *Veterinaria México*, 31 (2):137-145.
53. Jukes T. H., Dupont H. L., Crawford L. 1984. Perspectives in the Uses of Antibiotics and Sulfonamides. Steele J. H. (ed.), *Hand book series in zoonoses, Section D: Antibiotics, sulfonamides and public health*. 3<sup>a</sup> ed. CRC Press, Inc. Boca Ratón Florida. pp 8-22.
54. Gómez J. S., Espinosa P. A., Valenzuela V. F., Bermúdez A. M. C. 2008. Oxytetracycline (OTC) accumulation and elimination in hemolymph muscle and hepatopancreas of white shrimp *Litopenaeus vannamei* following an OTC-feed therapeutic treatment. *Aquaculture*, 274:24-29.
55. Soto R. S., Armenta M., Gómez G. B. 2006. Effects of enrofloxacin and florfenicol on survival and bacterial population in an experimental infection with luminescent *Vibrio campbellii* in shrimp larvae of *Litopenaeus vannamei*. *Aquaculture*, 255:48-54.
56. Weston D. P. 1996. Ecological Effects of the Use of Chemicals in Aquaculture. En: Arthur J. R., Lavilla-Pitogo C. R., Subasinghe R. P. (eds.), *Use of Chemicals in Aquaculture in Asia*. Southeast Asian Fisheries Development Center Aquaculture Department. pp. 23-30.
57. Capone D. G., Weston D. P., Miller V., Shoemaker C. 1996. Antibacterial residues in marine sediments and invertebrates following chemotherapy in aquaculture. *Aquaculture*, 145:55-75.
58. Samuelsen O. B. 1989. Degradation of oxytetracycline in seawater at two different temperatures and light intensities, and the persistence of oxytetracycline in the sediment from a fish farm. *Aquaculture*, 83:7-16.

59. Samuelsen O. B., Torsvik V., Ervik A. 1992. Long-range changes in oxytetracycline concentration and bacterial resistance towards oxytetracycline in a fish farm sediment after medication. *The Science of the Total Environment*, 114:25-36.
60. Craig C.R., Stitzel R. E. 1990. *Modern Pharmacology*. 3<sup>ra</sup> ed. Little, Brown and Co, Boston, p.39.
61. Hektoena H., Berge J. A.; Hormazabal V., Yndestad M. 1995. Persistence of antibacterial agents in marine sediments. *Aquaculture*, 133:175-184.
62. Samuelsen O. B., Lunestad B. T., Ervik A., Fjelde S. 1994. Stability of antibacterial agents in an artificial marine aquaculture sediment studied under laboratory conditions. *Aquaculture*, 126:283-290.
63. Smith P., Samuelsen O. B. 1996. Estimates of the significance of out-washing of oxytetracycline from sediments under Atlantic salmon sea-cages. *Aquaculture*, 144:17-26.
64. Norma Oficial Mexicana NOM-EM-05-PESC-2002, Que establece los requisitos y medidas para prevenir y controlar la dispersión de enfermedades de alto impacto y para el uso y aplicación de antibióticos en la camaronicultura nacional. Publicada en el Diario Oficial de la Federación el 19 de Julio de 2002. Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación. México, D.F.
65. Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-PESC-2004, Que regula el uso de antimicrobianos en el cultivo de crustáceos en la República Mexicana. Publicada Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación. México, D.F.