

doi: 10.30827/ars.v66i1.31883

Artículos originales

Bacterias resistentes a antibióticos en aguas superficiales de la región pampeana, Argentina

Antibiotic resistant bacteria in surface waters of the pampeana region, Argentina

Carina Tornello¹  0009-0009-8660-0755

Julián Mantovano¹

Claudia Molinari³

Celio Chagas²

Juan Moretton¹

Lidia Nuñez¹  0009-0009-8660-0755

¹Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Cátedra de Salud Pública e Higiene Ambiental, Buenos Aires, Argentina.

²Universidad de Buenos Aires, Facultad de Agronomía, Cátedra de Manejo y Conservación de Suelos, Buenos Aires, Argentina.

³Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Cátedra de Matemáticas. Buenos Aires, Argentina

Correspondencia

Lidia Nuñez
lidian@ffyba.uba.ar

Recibido: 06.11.2024

Aceptado: 04.02.2025

Publicado: 18.03.2025

Agradecimientos

Financiación

Este estudio fue financiado por la Universidad de Buenos Aires, Argentina, bajo el Proyecto UBACyT N° 20020170100631BA.

Conflicto de intereses

Los autores dejan constancia que no existe ningún tipo de conflicto de intereses en el presente artículo.

Resumen

Introducción: Los antibióticos son ampliamente utilizados en medicina humana y veterinaria para el tratamiento terapéutico de enfermedades infecciosas. Pueden alcanzar el medioambiente acuático después de ser utilizados en la cría de animales como promotores del crecimiento y para fines terapéuticos. En este trabajo, se evaluó la presencia de bacterias resistentes a antibióticos en el sistema de canales naturales que conecta un feedlot de la Pampa Ondulada con el Arroyo Burgos, en la Provincia de Buenos Aires.

Método: Se determinó la prevalencia de bacilos Gram negativos resistentes a antibióticos de uso veterinario y humano. La sensibilidad a los antibióticos de bacterias Gram negativas seleccionadas se evaluó mediante el método de difusión en disco. Los aislamientos de bacterias resistentes a ceftazidima o a cefotaxima fueron designados como sospechosos productores de beta lactamasas de espectro extendido (BLEE). Potenciales aislamientos productores de BLEE fueron confirmados por el método de difusión en disco con ácido clavulánico.

Resultados: Entre las cepas aisladas encontramos: *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas fluorescens*, *Cedecea davisae* y *Pseudomonas oryzihabitans*. En el perfil de resistencia podemos observar una alta resistencia a cefalosporinas de tercera generación de uso clínico como ceftazidima y cefotaxima. De acuerdo a los ensayos fenotípicos, el 60 % de las cepas resistentes a ceftazidima son productoras de BLEE.

Conclusiones: Se pudo determinar una contaminación difusa con bacterias resistentes a antibióticos betaláctamicos tanto de uso veterinario como de uso clínico. Representando estos resultados un problema para la salud pública.

Palabras clave: Bacterias resistentes; betalactámicos; aguas superficiales; ganadería intensiva.

Abstract

Introduction: Antibiotics are widely used in human and veterinary medicine for the therapeutic treatment of infectious diseases. They can reach the aquatic environment after being used in animal husbandry as growth promoters and for therapeutic purposes. In this work, the presence of antibiotic-resistant bacteria in the natural canal system that connects a feedlot in the Pampa Ondulada with the Arroyo Burgos, in the Province of Buenos Aires, was evaluated.

Method: The prevalence of Gram-negative bacilli resistant to veterinary and human antibiotics was determined. The antibiotic sensitivity of selected Gram-negative bacteria was evaluated by the disk diffusion method. Bacterial isolates resistant to ceftazidime or cefotaxime were designated as suspected ESBL producers. Potential ESBL-producing isolates were confirmed by the disk diffusion method with clavulanic acid.

Results: Among the isolated strains we find: *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas fluorescens*, *Cedecea davisae* and *Pseudomonas oryzihabitans*. In the resistance profile we can observe high resistance to third-generation cephalosporins for clinical use such as ceftazidime and cefotaxime. According to phenotypic assays, 60% of ceftazidime-resistant strains are ESBL producers.

Conclusions: Diffuse contamination with bacteria resistant to beta-lactam antibiotics for both veterinary and clinical use could be determined. These results represent a problem for public health.

Keywords: Resistant bacteria; beta-lactams; surface waters; intensive livestock farming.

Puntos clave

Según la Organización Mundial de la Salud, “la resistencia a los antibióticos es hoy una de las mayores amenazas para la salud mundial”. La cría intensiva de animales para consumo humano se ha convertido en un reservorio para la propagación de la resistencia antimicrobiana principalmente en función de la cantidad de antimicrobianos utilizados en la producción animal.

Este trabajo resalta la importancia de estudiar la resistencia antimicrobiana desde el enfoque de *Una Salud* (OMS).

Con los datos obtenidos observamos cómo el ambiente acuático rural disemina la resistencia bacteriana, constituyendo una amenaza emergente para la salud pública y medioambiental.

Introducción

Los antibióticos son ampliamente utilizados en medicina humana y veterinaria para el tratamiento terapéutico de enfermedades infecciosas, y como promotores del crecimiento animal^(1,2). Se excretan como compuestos originales o metabolitos debido a una mala absorción intestinal o un metabolismo incompleto⁽³⁾. En el medio acuático se detectan frecuentemente como consecuencia de su eliminación parcial durante el tratamiento de aguas residuales, derivando en una continua liberación al medioambiente⁽⁴⁾. Una vez en el medioambiente, los residuos de antibióticos pueden tener efectos negativos sobre la biota de los diferentes niveles tróficos y sobre la salud humana por el consumo de alimentos y agua contaminados. La presencia de antibióticos y sus metabolitos contribuyen al aumento de la población bacteriana resistente y al mantenimiento de una presión selectiva capaz de provocar el desarrollo y/o la diseminación de dichas resistencia en los diferentes compartimentos del medioambiente^(5,6).

La contaminación por antibióticos en agua dulce es ubicua y las concentraciones son sustanciales; muchos antibióticos son tóxicos para los organismos de agua dulce, desde bacterias hasta organismos multicelulares; incluso las concentraciones subletales tienen la capacidad de inducir cambios en las comunidades de agua dulce a través de la resistencia bacteriana⁽⁷⁾. El uso de antimicrobianos en la atención sanitaria, la agricultura, la horticultura, la acuicultura y los entornos industriales tiene un impacto en la expresión, selección, persistencia y transferencia de características de resistencia en poblaciones bacterianas^(8,9). Esta situación propicia la transferencia de bacterias resistentes a los antibióticos y genes de resistencia entre el medio ambiente, los animales y los seres humanos⁽¹⁰⁾, lo que ha llevado al reconocimiento del papel del medio ambiente en la aparición y diseminación de la resistencia a los antimicrobianos (RAM) desde una perspectiva global de *Una Salud* (OMS). El enfoque desde *Una Salud* ayuda a lograr una comprensión más completa del problema de la RAM, permite soluciones eficientes, desarrolla pautas de uso apropiadas y proporciona comunicaciones de riesgos efectivas^(11,12). La RAM se aborda como un “tema de *Una Salud*”, desde las causas, hasta la búsqueda de soluciones que abarquen las interacciones entre los seres humanos, los animales y el medioambiente⁽¹³⁾.

La persistencia de residuos antimicrobianos en los alimentos y los desechos animales que contaminan el suelo y el agua también afecta a los microbiomas acuáticos y ambientales^(8,7). Según Taylor et al.⁽¹⁴⁾, el medio acuático se considera un entorno fundamental para la liberación ambiental, transformación, mezcla y persistencia de residuos de antibióticos, bacterias resistentes a antibióticos y genes de resistencia a antibióticos.

La RAM tanto en medicina humana como veterinaria ha alcanzado niveles alarmantes en la mayor parte del mundo y se ha reconocido como una importante amenaza emergente para la salud pública y la seguridad alimentaria a nivel mundial⁽⁸⁾.

El sector ganadero es considerado uno de los principales contribuyentes de los problemas ambientales a nivel mundial, incluida la contaminación del agua. La producción ganadera genera una gran cantidad de estiércol y aguas residuales, que suelen contener altas concentraciones de contaminantes, como nutrientes (nitrógeno y fósforo compuestos), materia orgánica, metales pesados y productos farmacéuticos⁽¹⁵⁾.

Esta liberación se da principalmente con la utilización de estiércol como fertilizante, cuando dicho estiércol proviene de animales tratados con antimicrobianos; asimismo, con el riego de cultivos con aguas contaminadas provenientes de granjas que no cumplen con las normas de utilización de aguas para riego de cultivos. Se estima que del 75 al 90 % de los antimicrobianos utilizados en los alimentos de los animales son excretados al medio ambiente, a través de la escorrentía agrícola⁽¹⁶⁾. El uso de cefalosporinas de tercera generación en el ganado se ha asociado con la aparición y propagación de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en bacterias Gram negativas, lo que plantea un grave riesgo para la salud pública⁽⁸⁾.

La Región Pampeana, ubicada en el cono sur de América del Sur, es la más extensa pradera de Argentina. Se caracteriza por ser una gran llanura de tierras fértiles aptas para la agricultura y la ganadería. En respuesta a la creciente intensificación de la producción agrícola y la disminución de tierras disponibles para la ganadería en esta región, se han adoptado otras técnicas de producción ganadera. En los últimas décadas, los sistemas de engorde a corral (*feedlot*) con altas cargas animales por unidad de superficie, han experimentado un notable aumento en contraposición a la tradicional cría y engorde a campo en mayores extensiones de tierra⁽¹⁷⁾. Sin embargo, este cambio ha traído nuevas problemáticas en relación al impacto ambiental que generan, ya que representan una fuente de contaminación puntual tanto de aguas superficiales como subterráneas en el caso de no contar con un manejo adecuado⁽¹⁸⁾.

El objetivo de este trabajo fue evaluar la presencia de bacterias resistentes a antibióticos presentes en el sistema de canales naturales que conecta un *feedlot* de la Pampa Ondulada con el Arroyo Burgos, en la provincia de Buenos Aires. Para cumplir con este objetivo se determinó la prevalencia de bacilos Gram negativos resistentes a antibióticos de uso veterinario y humano.

Métodos

Zona de estudio

Se evaluó un sector de la cuenca del arroyo Burgos. Dicho arroyo es tributario del Río Arrecifes. La cuenca del Río Arrecifes se encuentra ubicada en el norte de la provincia de Buenos Aires, en los partidos de San Pedro y Arrecifes (Argentina) y es tributaria de la Cuenca del Plata. Se encuentra a 180 Km al noroeste de la ciudad de Buenos Aires. El clima es templado, y la precipitación media anual oscila entre 800 y 1200 mm, con mínimas en julio y máximas en diciembre. La zona de estudio es predominantemente agrícola, con cultivos de soja, maíz y trigo. Existe en la región cría de ganado vacuno de forma intensiva y extensiva y de aves en menor escala.

Muestreo

Las muestras de agua fueron extraídas en la red de canales que conectan un *feedlot* ubicado en la localidad de Santa Lucia, San Pedro (33° 54'13,65"S/ 59° 50'12,15"W), con el cauce principal del Arroyo Burgos. Los sitios en los que se llevó adelante el muestreo fueron los siguientes: el punto 1 corresponde al efluente que sale del *feedlot* (con una capacidad de 15000 animales). Este canal atraviesa una zona con cultivos de soja, maíz y ganadería extensiva. Los puntos 2, 3, 4 se localizan en sitios alejados en forma creciente del punto 1. Los puntos 2 y 3 ubicados a 2,49 y 3,07 km con respecto al punto 1, corresponden a actividades agropecuarias consistentes en cultivos extensivos con predominio de soja y algunas instalaciones para la producción avícola intensiva. El punto 4 ubicado a 5,45 km con respecto al punto 1, corresponde a un área de ganadería extensiva. Los puntos 5 y 6 se ubican en el Arroyo Burgos, antes y después de la descarga del canal, respectivamente (Figura 1).

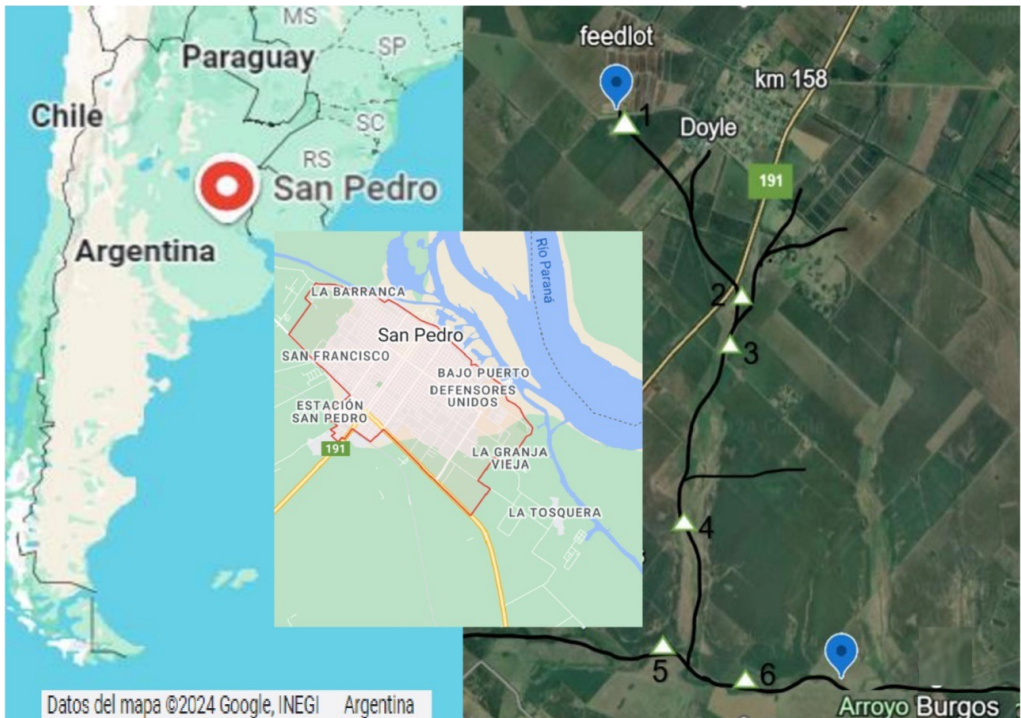


Figura 1. Ubicación de los sitios de muestreo

Ensayos de susceptibilidad antimicrobiana

A cada una de las muestras se les determinó el recuento de bacilos Gram negativos con y sin antibióticos (ampicilina (AMP), cefalotina (CFT), ceftriaxona (CRO), ceftazidima (CAZ), ceftiofur (C), oxitetraciclina (OT) y clortetraciclina (CTC) en medio Agar Violeta Rojo Bilis lactosa, con el objeto de calcular la prevalencia de bacilos Gram negativos resistentes a antibióticos. Los antibióticos fueron seleccionados considerando las principales clases de antimicrobianos utilizados en el ganado de las áreas de estudio e incluyendo algunos que son de importancia para la medicina humana. Las placas fueron incubadas durante 24 hs a 35°C. Las pruebas de sensibilidad se han realizado por triplicado, siguiendo las normas del CLSI (Clinical & Laboratory Standards Institute, 2019)¹⁹, utilizando los puntos de corte recomendados para definir la resistencia. La prevalencia de las bacterias resistentes se calculó como el número de bacterias que crecen en un medio con antibiótico dividido el número de bacterias que crecen en un medio sin antibiótico. Colonias morfológicas diferentes fueron adecuadamente aisladas de otros microorganismos para obtener subcolonias puras. La identificación bacteriana se realizó utilizando los sistemas de identificación API 20E y API 20NE (Biomérieux, France) y se utilizó como sistema de interpretación el APIWeb.

La sensibilidad a los antibióticos de bacterias Gram negativas seleccionadas se evaluó mediante el método de difusión en disco en agar Mueller-Hinton de acuerdo con el método estándar para pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos en disco. La densidad del inóculo se ajustó al estándar de turbidez de McFarland 0,5 y se incubó a 37°C durante 24 hs. Se determinó frente a 12 antibióticos; cefotaxima (CTX), ceftazidima (CAZ), cefalotina (CEF), cefepime (FEP), ciprofloxacina (CIP), gentamicina (GEN), trimetoprima-sulfametoxazol (TMS), imipenem (IMP), meropenem (MEM), amikacina (AKN), ampicilina-sulbactam (AMS) y piperacilina-tazobactam (TAZ). El diámetro de la zona de inhibición se mi-

dió con precisión después de 16 a 18 hs de incubación a 37°C. El diámetro se comparó con el diámetro de los estándares susceptibles, moderados y resistentes enumerados en CLSI 2019.

Los aislamientos resistentes a ceftazidima y a cefotaxima fueron designados como productores sospechosos de BLEE según lo define el CLSI.

Detección fenotípica de Betalactamasas de espectro extendido

Potenciales aislamientos productores de BLEE fueron confirmados por el método de difusión en disco de acuerdo con las guías de CLSI. Se utilizaron discos conteniendo cefotaxima (30 µg) frente a discos de cefotaxima + ácido clavulánico (30 +10 µg) y ceftazidima (30 µg) frente a ceftazidima + ácido clavulánico (30+10 µg). Se consideró como resultado positivo para la producción de BLEE, el aumento de 5 mm o más en la zona inhibitoria de los discos con ácido clavulánico con respecto al disco sin ácido clavulánico.

Análisis estadístico

Se transformaron los datos a log₁₀ y se aplicó un ANOVA de un factor en cada punto muestra.

En todos los casos se evaluó la normalidad y la homoscedasticidad de los residuos. Al rechazarse la hipótesis de igualdad de medias entre antibióticos se evaluaron las medias de a pares mediante comparaciones a posteriori de Tuckey. Teniendo en cuenta que el tamaño de las muestras era chico se aplicó también la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis obteniéndose las mismas conclusiones que con el test paramétrico. El procesamiento se realizó con el software InfoStat.

Resultados

En la Figura 2, se observan los valores medios de bacilos Gram negativos detectados en las muestras analizadas en los distintos puntos de muestreo. En todos los puntos de muestreo, se detectaron bacterias resistentes a los antibióticos ensayados.

En el punto 1 (P1), no se puede decir que haya diferencia significativa entre los recuentos frente a los diferentes antibióticos. En el punto 2 (P2), no hay similitud en los recuentos frente a los antibióticos ensayados (P valor: 0,012), esto se debe a que hay una diferencia significativa entre cefalotina y ceftazidima (P valor: 0,04). Siendo la menor resistencia frente a ceftazidima y la mayor resistencia a cefalotina. En el punto 3 (P3) y en el punto 4 (P4), no se puede decir que haya diferencia significativa entre la resistencia a los antibióticos ensayados. En el punto 5 (P5), se observó una resistencia significativa frente a ampicilina y cefalotina (P valor: 0,001) con respecto a los demás antibióticos. En el punto 6 (P6), se puede afirmar que las bacterias resistentes a cefalotina presentan una resistencia significativa (P valor: 0,004) con respecto a ceftiofur, oxitetraciclina y clortetraclina.

Dentro de las cefalosporinas, ceftazidima presenta menor resistencia en todos los puntos de muestreo.

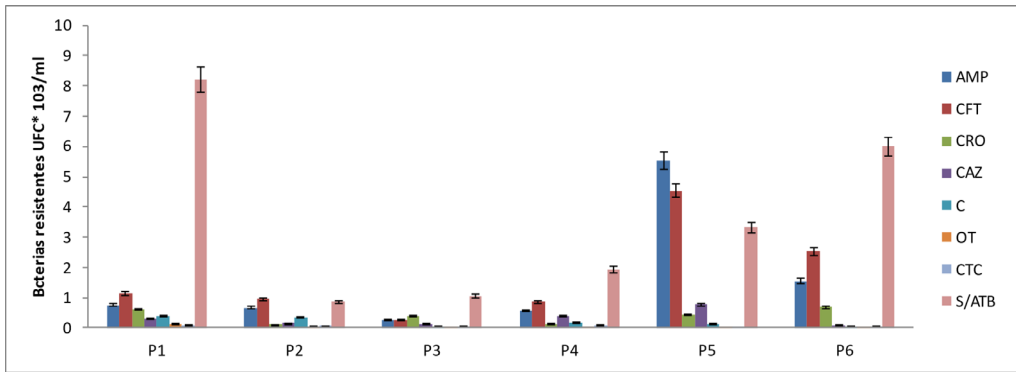


Figura 2. Recuento (UFC/ml) en medio Agar Violeta Rojo Bilis lactosa de bacilos Gram negativos resistentes a diferentes antibióticos. Puntos de muestreo: P1-P6. Antibióticos ensayados: AMP (ampicilina), CFT (cefalotina), CRO (ceftriaxona), CAZ (ceftazidima), C (ceftiofur), OT (oxitetraciclina), CTC (clortetraciclina); S/ATB (sin antibiótico).

En la Figura 3, se observa la prevalencia de las bacterias resistentes. Entre las cefalosporinas de 3ª generación, se observa una menor resistencia a ceftazidima, mientras que no hay diferencia entre ceftriaxona y ceftiofur. Tampoco, se observa diferencia entre las tetraciclinas.

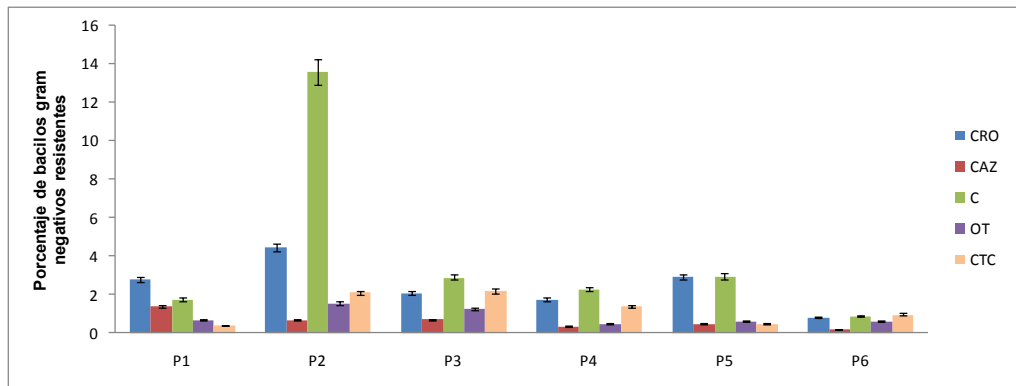


Figura 3. Prevalencia de bacilos Gram negativos resistentes a diferentes antibióticos, en medio Agar Violeta Rojo Bilis lactosa. Puntos de muestreo: P1-P6. Antibióticos ensayados: AMP (ampicilina), CFT (cefalotina), CRO (ceftriaxona), CAZ (ceftazidima), C (ceftiofur), OT (oxitetraciclina), CTC (clortetraciclina).

Entre las cepas aisladas encontramos: *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas fluorescens*, *Cedecea davisae* y *Pseudomonas oryzihabitans*. En el perfil de resistencia, podemos observar una alta resistencia a cefalosporinas de 3ª generación de uso clínico como ceftazidima y cefotaxima. De los 12 antibióticos ensayados, solo hallamos resistencia a 9 antibióticos. No se observó Resistencia frente a ciprofloxacina, amikacina, piperacilina-tazobactam (Figura 4).

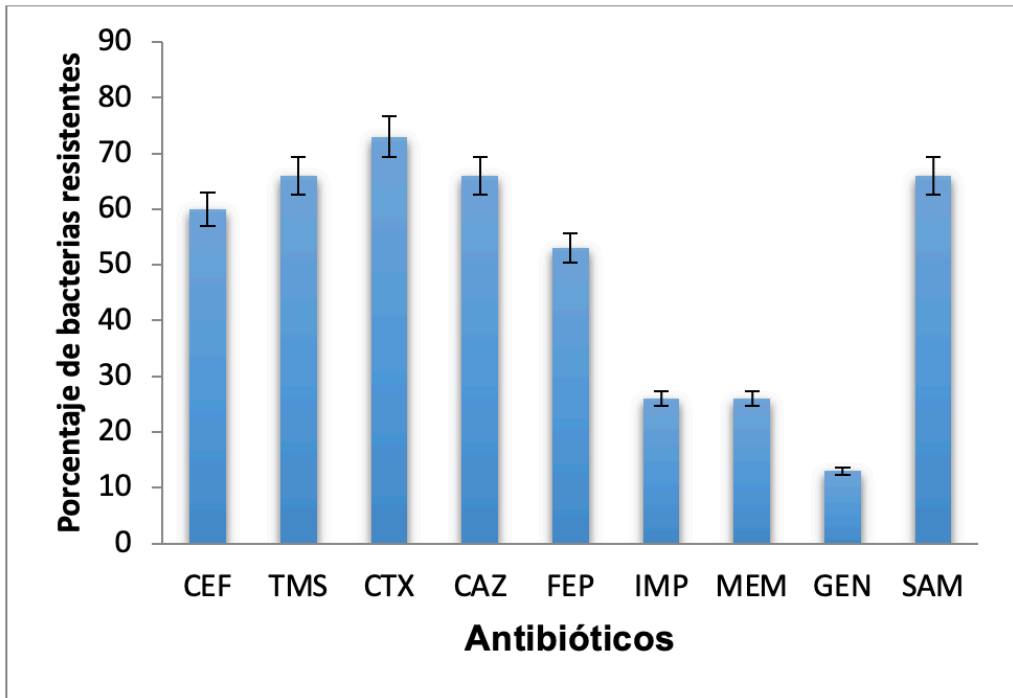


Figura 4. Perfil de resistencia de las diferentes cepas aisladas. Antibióticos de ensayo: CEF (cefalotina), TMS (trimetoprima-sulfametoxazol), CTX (cefotaxima), CAZ (ceftazidima), FEP (cefepime), IMP (imipenem), MEM (meropenem), GEN (gentamicina), SAM (ampicilina-sulbactam).

De acuerdo con los ensayos fenotípicos realizados con las cepas aisladas, el 60 % de las cepas resistentes a ceftazidima son productoras de BLEE.

Discusión

Este estudio evaluó la contribución de los efluentes rurales a la resistencia antimicrobiana. Se determinaron los bacilos Gram negativos resistentes a antibióticos beta-lactámicos y tetraciclinas, calculando la prevalencia fenotípica de las bacterias resistentes a los diferentes antibióticos ensayados. La ganadería se ha convertido en un foco de propagación de la RAM, principalmente en función de la cantidad de antimicrobianos utilizados en la producción de animales destinados al consumo humano⁽⁹⁾.

Ceftiofur, una cefalosporina de 3ª generación (3GC), es uno de los tres antibióticos más utilizados para tratar y prevenir enfermedades del ganado. La ceftriaxona y la cefotaxima son antibióticos de 3GC similares que se utilizan para tratar infecciones graves causadas por cepas patógenas de Enterobacterias en humanos. El uso de cefalosporinas de la misma generación con similar estructura química, ingredientes activos y espectro de acción en la cría de ganado y en entornos de salud humana puede conducir a una resistencia cruzada que puede transferirse a los humanos o viceversa a través de vías directas e indirectas^(20,21). Schmidt *et al.*⁽²²⁾ en 2013, demostraron mediante un estudio longitudinal que los tratamientos del ganado con ceftiofur condujeron a un aumento transitorio de la eliminación de *Escherichia coli* resistente a 3GC después del tratamiento con ceftiofur. Markland *et al.*⁽²³⁾ en 2019 determinaron una prevalencia de bacterias resistentes a cefotaxima del 83% en ganado criado en corrales de engorde. Obtuvimos resultados similares a estos autores, en la resistencia a ceftriaxona y en el perfil de resistencia con cefotaxima; siendo que ambos antibióticos son de uso clínico.

Las BLEE pueden hidrolizar cefalosporinas de espectro extendido, incluidas cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, o cefepime y antibióticos monobactámicos. Se han encontrado bacterias productoras de BLEE en recursos hídricos próximos al entorno de establecimientos de cría de ganado. En un estudio realizado por Noyes *et al.*⁽²⁴⁾, en 2016, se observó que el agua de los corrales de ganado vacuno de carne contenía genes de BLEE y carbapenemasas, lo que sugiere que el agua de los establecimientos de cría de ganado vacuno podría ser otra fuente de bacterias productoras de BLEE. Las estrategias de mitigación eficaces, como la gestión de la granja, la bioseguridad y la higiene, podrían facilitar la reducción de las bacterias productoras de BLEE en el ganado⁽²⁵⁾.

El riesgo de ser colonizados por *E. coli* productora de betalactamasas aumenta en personas en contacto constante con el agua, como los arroyos analizados^(26,27). Entre la población general, los agricultores expuestos al ganado en contacto directo tienen mayores posibilidades de transmisión de bacterias resistentes a antimicrobianos⁽²⁸⁾.

Lepper *et al.*⁽²⁹⁾, en 2022, ilustraron el papel potencialmente importante del medio ambiente en la epidemiología de las infecciones bacterianas resistentes en los seres humanos. Destacaron la necesidad de considerar el papel del medio ambiente en el diseño de estrategias de control de la resistencia a antimicrobianos, ya que puede influir en la prevalencia humana de la resistencia, reduciendo la eficacia de las intervenciones que limitan el consumo de antibióticos en los animales, y puede ser un objetivo de intervención eficaz en sí mismo a través de una mejor infraestructura de saneamiento.

Conclusiones

Se pudo determinar una contaminación difusa con bacterias resistentes a antibióticos betaláctamicos tanto de uso veterinario como de uso clínico. Representando estos resultados un problema para la salud pública y medioambiental.

La cría intensiva de ganado puede contribuir a la diseminación de bacterias resistentes a antibióticos y representar un riesgo para la salud pública. Estos resultados resaltan la necesidad de centrarse en el concepto de *Una Salud*.

Bibliografía

1. Vanegas Múnera J, Jiménez Quiceno J. Resistencia antimicrobiana en el siglo xxi: ¿hacia una era postantibiótica? *RevFacNac Salud Pública*. 2019; 38(1):1-6.
2. Marti E, Variatza E, Balcazar JL. The role of aquatic ecosystems as reservoirs of antibiotic resistance. *Trends Microbiol*. 2014; 22 (1): 36-41. doi: 10.1016/j.tim.2013.11.001.
3. Liu X, Lu S, Guo W, Xi B, Wang W. Antibiotics in the aquatic environments: A review of lakes, China. *Science of the Total Environment*. 2018; 627: 1195-1208. Doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.01.271
4. Qiao M, Ying GG, Singer AC, Zhu YG. Review of antibiotic resistance in China and its environment. *Environ. Int*. 2018; 110: 160-172. Doi: 10.1016/j.envint.2017.10.016.
5. Danner MC, Robertson A, Behrends V, Reiss J. Antibiotic pollution in surface fresh waters: Occurrence and effects. *Science of the Total Environment*. 2019; 664: 793-804. Doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.01.406.
6. Polianciuc SI, Gurzău AE, Kiss B, Georgia Ștefan M, Loghin F. Antibiotics in the environment: causes and consequences. *Med Pharm Reports*. 2020; 93(3):231-240.
7. Vaz-Moreira I, Nunes OC, Manaia CM. Bacterial diversity and antibiotic resistance in water habitats: searching the links with the human microbiome. *FEMS Microbiol Rev*. 2014;38(4):761-778. Doi: 10.1111/1574-6976.12062.
8. Wall BA, Mateus AL P, Marshall L, Pfeiffer DU, Lubroth J, Ormel HJ. et al. Drivers, Dynamics and Epidemiology of Antimicrobial Resistance in Animal Production. *FAO* 2016. Roma Italia.

9. Agga GE, Arthur TM, Durso LM, Harhay DM, Schmidt JW. Antimicrobial-Resistant Bacterial Populations and Antimicrobial Resistance Genes Obtained from Environments Impacted by Livestock and Municipal Waste. *PLoS ONE*. 2015;10(7): e0132586. Doi: 10.1371/journal.pone.0132586.
10. Hernandez F, Henriques L, Pilz R, et al. Antibiotic resistance in aquatic environments of Rio de Janeiro, Brazil. In: Ahmad I, Ahmad Dar M, editors. *Perspectives in water pollution*. Croatia: InTech; 2013. Doi:10.5772/54638
11. Hanna N, Tamhankar AJ, Stålsby Lundborg C. Antibiotic concentrations and antibiotic resistance in aquatic environments of the WHO Western Pacific and South-East Asia regions: a systematic review and probabilistic environmental hazard assessment. *Lancet Planet Health*.2023;7: e45-54.
12. Scott HM, Acuff G, Bergeron G, Bourassa MW, Simjee S, Singer RS. Antimicrobial resistance in a One Health context: exploring complexities, seeking solutions, and communicating risks. *Ann N Y Acad Sci*. 2019; 1441(1):3-7. Doi: 10.1111/nyas.14057.
13. Bhushan C, Khurana A, Sinha R, Nagaraju M. Antibiotic Resistance in Poultry Environment: Spread of Resistance from Poultry Farm to Agricultural Field. Centre for Science and Environment: 2017 New Delhi, India
14. Taylor NGH, Verner-Jeffreys DW, Baker-Austin C. Aquatic systems: Maintaining, mixing and mobilizing antimicrobial resistance? *Trends Ecol. Evol*. 2011; 26: 278-284. Doi: 10.1016/j.tree.2011.03.004.
15. Cao ST, Tran HP, Le HTT, Bui HPK, Nguyen GTH, Nguyen LT. et al. Impacts of effluent from different livestock farm types (pig, cow, and poultry) on surrounding water quality: a comprehensive assessment using individual parameter evaluation method and water quality indices. *Environ Sci Pollut Res Int*.2021;(36):50302-50315. Doi: 10.1007/s11356-021-14284-9.
16. Rodríguez E, Jiménez JN. Resistencia bacteriana a antibióticos en ambientes acuáticos: origen e implicaciones para la salud pública. *Rev. Fac. Nac. Salud Pública*. 2023; 41(3):e351453. Doi: 10.17533/udea.rfnsp.e351453.
17. Chagas CI, Santanatoglia OJ, Moretton J, Paz M, Kraemer FB. Surface movement of cattle-borne biological contaminants in the drainage network of a basin of the Rolling Pampas. *Ciencia del Suelo*. 2010; 28(1):23-31.
18. Chagas CI, Kraemer FB, Santanatoglia OJ, Paz M, Moretton J. Biological water contamination in some cattle production fields of Argentina subjected to runoff and erosion. *Span. J. Agric. Res*. 2014; 12(4):1008-1017.
19. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement. CLSI document M100-S21, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA 2019
20. Gelalcha BD, KerroDego O. Extended-Spectrum Beta-Lactamases Producing Enterobacteriaceae in the USA Dairy Cattle Farms and Implications for Public Health. *Antibiotics*, 2022;11(10):1313. Doi:10.3390/antibiotics11101313
21. Kanwar N, Scott HM, Norby B, Loneragan, GH, Vinasco J,Mcgowan M. et al Effects of ceftiofur and chlortetracycline treatment strategies on antimicrobial susceptibility and on tet(A), tet(B), and bla CMY-2 resistance genes among *E. coli* isolated from the feces of feedlot cattle. *PLoS One*. 2013; 8: e80575 Doi: 10.1371/journal.pone.0080575.
22. Schmidt JW, Griffin D, Kuehn LA, Brichta-Harhay DM. Influence of therapeutic ceftiofur treatments of feedlot cattle on fecal and hide prevalences of commensal *Escherichia coli* resistant to expanded-spectrum cephalosporins, and molecular characterization of resistant isolates. *Appl Environ Microbiol*.2013; 79: 2273-2283. Doi: 10.1128/AEM.03592-12.
23. Markland S, Weppelmann TA, Ma Z, Lee S, Mir R, Teng L. et al. High prevalence of cefotaxime resistant bacteria in grazing beef cattle: a cross sectional study. *Front Microbiol*. 2019; 10:176. Doi: 10.3389/fmicb.2019.00176.

- 24.** Noyes NR, Yang X, Linke LM, Magnuson RJ, Dettenwanger A, Cook S, et al. Resistome diversity in cattle and the environment decreases during beef production. *Elife*. 2016; 5:e13195. Doi: 10.7554/elifesciences.13195.
- 25.** Lee S, Mir RA, Park SH, Kim D, Kim HY, Boughton RK. et al. Prevalence of extended-spectrum β -lactamases in the local farm environment and livestock: challenges to mitigate antimicrobial resistance. *Crit Rev Microbiol*. 2020;46(1):1-14. Doi: 10.1080/1040841X.2020.1715339.
- 26.** Leonard AFC, Zhang L, Balfour AJ, Garside R, Gaze WH . Human recreational exposure to antibiotic resistant bacteria in coastal bathing waters. *Environ Int*. 2015; 82:92-100. Doi: 10.1016/j.envint.2017.11.003.
- 27.** Leonard AFC, Zhang L, Balfour AJ, Garside R, Hawkey PM, Murray AK. et al. Exposure to and colonisation by antibiotic-resistant *E. coli* in UK coastal water users: Environmental surveillance, exposure assessment, and epidemiological study (Beach Bum Survey). *Environ. Int*. 2017; 114:326-333. Doi: 10.1016/j.envint.2017.11.003.
- 28.** Klous G, Huss A, Heederik DJ, Coutinho RA. Human–livestock contacts and their relationship to transmission of zoonotic pathogens, a systematic review of literature. *One Health*. 2016; 2:65-76. Doi: 10.1016/j.onehlt.2016.03.001.
- 29.** Lepper HC, Woolhouse MEJ, Van Bunnik BAD. The Role of the Environment in Dynamics of Antibiotic Resistance in Humans and Animals: A Modelling Study. *Antibiotics*. 2022; 11: 1361. Doi:10.3390/antibiotics11101361