



# Plan Nacional Resistencia Antibióticos

---

Estudio de las principales fuentes de emisión, rutas de dispersión y vías de exposición a los antimicrobianos, bacterias resistentes y genes de resistencia antimicrobiana para personas y animales

---

**PRAN Medioambiente**  
Fase 1.1



MINISTERIO  
DE SANIDAD



agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios

**Agencia Española de Medicamentos  
y Productos Sanitarios (AEMPS)**

Calle Campezo, 1, Edificio 8 • E-28022 Madrid  
<https://www.aemps.gob.es>  
<https://resistenciaantibioticos.es>

Fecha de publicación: mayo 2022  
NIPO: 134-22-001-7

Se autoriza la reproducción del contenido de este informe siempre que la fuente sea reconocida.

**Cita sugerida:** Plan Nacional Frente a la Resistencia a los Antibióticos Medioambiente (PRAN-MA) 2022. INFORME 1.1: Estudio de las principales fuentes de emisión, rutas de dispersión y vías de exposición a los antimicrobianos, bacterias resistentes y genes de resistencia antimicrobiana para personas y animales.



<b>1. Plan Nacional frente a la resistencia a los antibióticos medioambiente (PRAN-MA) .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Resumen ejecutivo .....</b>	<b>8</b>
<b>3. Introducción. Las resistencias desde «Una sola salud» .....</b>	<b>13</b>
<b>4. Fuentes de emisión .....</b>	<b>16</b>
4.1. Fuentes industriales.....	17
4.1.1. Industria farmacéutica .....	17
4.2. Fuentes urbanas .....	18
4.2.1. Consumo doméstico .....	18
4.2.2. Hospitales y Atención Primaria .....	19
4.2.3. Medicamentos descartados y residuos sólidos urbanos .....	20
4.2.4. Pequeños animales .....	21
4.3. Fuentes agrícolas.....	22
4.3.1. Ganadería .....	22
4.3.2. Acuicultura.....	22
4.3.3. Fitosanitarios.....	24
<b>5. Rutas de dispersión .....</b>	<b>25</b>
5.1. Efluentes de depuración.....	26
5.2. Biosólidos.....	28
5.3. Purines y desechos de granja .....	31
5.4. Escorrentía y filtraciones .....	32
5.5. Aerosoles y partículas en suspensión .....	33
5.6. Fauna silvestre y sinantrópica .....	35
<b>6. Exposición potencial para humanos y animales .....</b>	<b>39</b>
6.1. Aguas.....	40
6.1.1. Uso recreacional.....	40
6.1.2. Riego .....	41
6.1.3. Agua potable .....	41
6.2. Suelos.....	42
6.3. Aire .....	42
<b>7. Conclusiones .....</b>	<b>44</b>
<b>8. Anexo .....</b>	<b>46</b>
<b>9. Bibliografía .....</b>	<b>52</b>

## Autores

### Grupo de trabajo de resistencias en el medioambiente del PRAN

#### **BORREGO MORÉ, Carles**

*Profesor de investigación (ICRA); Profesor Titular de Microbiología (UdG)*

#### **ESPERÓN FAJARDO, Fernando**

*Científico Titular de los OPIs*

#### **BRIONES DIESTE, Víctor**

*Catedrático Universidad Complutense de Madrid. Vicerrector estudios.*

#### **CARAPETO GARCÍA, Ricardo**

*Coordinación del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN). Medioambiente*

#### **DE LA CASA RESINO, Irene**

*Jefe de Servicio de Evaluación de Riesgos Medioambientales (AEMPS).*

#### **HARO CASTUERA, Amparo**

*Técnico evaluador del área de Evaluación de Riesgos Medioambientales (AEMPS).*

#### **MIGURA GARCÍA, Lourdes**

*Investigadora en IRTA-CReSA*

#### **TORRES MANRIQUE, Carmen**

*Catedrática de la Universidad de la Rioja. Coordinadora del grupo de investigación: Resistencia a los Antibióticos desde la perspectiva OneHealth (OneHealth-UR)*

## Revisores

#### **LÓPEZ NAVAS, Antonio**

*Coordinación del PRAN. Salud humana*

#### **MUÑOZ MADERO, Cristina**

*Coordinación del PRAN. Sanidad animal*

#### **ALONSO IRUJO, Laura**

*Unidad de coordinación del PRAN. Comunicación*

#### **VILLAR GÓMARA, Laura**

*Unidad de coordinación del PRAN. Salud humana*

*La información incluida en este documento representa la revisión realizada por los autores y no debe entenderse como posición de las Agencias u Organizaciones en las que trabajan.*



# 1. Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos Medioambiente (PRAN-MA)





## 1. Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos Medioambiente (PRAN-MA)

La aparición y propagación de bacterias resistentes y de genes de resistencia a los antibióticos constituye una de las amenazas más graves a las que se enfrenta la salud pública y la sanidad animal hoy en día. No obstante, aunque los mayores problemas se observan en el entorno clínico, el medioambiente (MA) desempeña un papel fundamental en la creación y diseminación de dichas resistencias. Con el objetivo de profundizar en el conocimiento del papel del MA en la producción y transferencia de resistencias, en el año 2019 el Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) crea el Grupo de Trabajo de Resistencias en el MA con los siguientes objetivos específicos:

- Identificar qué áreas de conocimiento son de interés en lo referente al papel de las resistencias en el medioambiente;
- Avanzar en el desarrollo de herramientas que permitan categorizar riesgos para la salud pública y la sanidad animal;
- Elaborar un informe de conclusiones que permita desarrollar acciones futuras.

Con el fin de cumplir con los objetivos planteados se desarrolló un plan de trabajo a llevar a cabo en el periodo 2019-2022, dividido en 3 fases:

- **Fase 1 (2019-2021):** centrada en la identificación de los puntos de emisión de determinantes de resistencias al medioambiente y en la caracterización del comportamiento medioambiental de los antibióticos de mayor uso.

---

### El medioambiente desempeña un papel fundamental en la creación y diseminación de bacterias resistentes a los antibióticos.

---

- Fase 1.1: estudio de las principales fuentes de emisión de bacterias y genes de resistencia.
- Fase 1.2: estudio del destino y comportamiento ambiental de los antibióticos.
- **Fase 2 (2022):** estudio de los datos de monitorización ambiental y posibles mejoras de los planes de monitorización.
  - Fase 2.1: metodología de muestreo y estudio de la presencia de genes y bacterias resistentes en el MA.
  - Fase 2.2: monitorización de antibióticos en el MA.
- **Fase 3 (2023):** se estudiarán metodologías de análisis de riesgos y el posible impacto en la salud pública y la sanidad animal de las resistencias en el medioambiente.

Actualmente, el grupo de trabajo de resistencias en el MA está formado por personal perteneciente a centros de investigación y personal de otras administraciones públicas. Es un grupo dinámico que se actualiza anualmente con expertos en la materia a abordar en cada momento.

Este informe corresponde a la fase 1.1 del plan de trabajo del PRAN-MA en la que se estudian las principales fuentes de emisión de bacterias y genes de resistencia y se encuentra enmarcado dentro de la línea estratégica de vigilancia del PRAN. Han participado un total de 8 expertos de 5 instituciones: Institut de Recerca i Tecnologia Agroalimentàries, Centre

de Recerca en Sanitat Animal (IRTA-CReSA), Institut Català de Recerca de l'Aigua (ICRA), Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA), Universidad Complutense de Madrid (UCM) y Universidad de la Rioja (UR).



## 2. Resumen Ejecutivo







## 2. Resumen ejecutivo

### Fuentes de emisión

#### Emisión de origen industrial.

La industria farmacéutica pone en el mercado los medicamentos antimicrobianos (AM), que se formulan a partir de sustancias activas. Tanto la fabricación como la formulación conllevan procesos que pueden implicar cierta emisión al medioambiente (MA). La “AMR Industry Alliance” se ha marcado objetivos de control de implementación progresiva entre sus socios, con el fin de limitar dicha emisión.

#### Emisión de origen urbano.

Los AM se prescriben a las personas en hospitales y centros de atención primaria. Una fracción intacta (30-90% de la dosis) del antibiótico se emite por la excreta humana a la red de saneamiento hasta alcanzar las depuradoras. Por tanto, la prescripción y el consumo tienen gran impacto en la exposición medioambiental a dos niveles: cantidad y tipo de antibiótico (sobre todo los “altamente importantes” y “críticos” según la OMS).

Según los datos de 2019 de la ESAC-net, en España el consumo doméstico (sector comunitario) es de 23,1 DHD frente a los 1,6 DHD de consumo hospitalario, siendo el más consumido la amoxicilina/clavulánico. El consumo doméstico parece ligado a la estación del año y a la dispersión de la población.

Según datos globales que incluyen a España, los pacientes hospitalarios pueden ser portadores de bacterias resistentes a antibióticos de nueva generación con genes de carbapenemasas, metalo-lactamasas, beta-lactamasas de espectro extendido (ESBL, por sus siglas en inglés) y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA, por sus siglas en inglés). Asimismo, los efluentes o aguas residuales de los hospitales contienen cepas bacterianas

resistentes y antimicrobianos, tales como las quinolonas. Los beta-lactámicos son poco persistentes y apenas se encuentran en los efluentes. Los análisis moleculares han detectado determinantes de resistencia (DR) genéticos –no necesariamente formando parte de bacterias viables- para la práctica totalidad de clases de antibióticos. La gestión de los efluentes puede disminuir los niveles de bacterias resistentes y de antibióticos emitidos.

Los medicamentos descartados se gestionan a través de las farmacias en España desde 2001 mediante el Sistema Integrado de Gestión y Recogida de Envases (SIGRE). Las sustancias activas se destruyen en un 99% mediante incineración. Un 37% de usuarios no usa nunca o a veces el sistema SIGRE y no existen datos que cuantifiquen el descarte inadecuado. El descarte inadecuado es mediante la red de saneamiento o los residuos sólidos urbanos, entrando al MA a través de lixiviados no controlados y gestionados inadecuadamente.

Los AM también se prescriben a pequeños animales que se concentran en entornos urbanos. La red de vigilancia de consumo ESVAC dispondrá de datos de consumo en este sector en 2020, lo que servirá para calibrar la magnitud de la emisión asociada.

#### Emisión de origen agrícola.

Los antimicrobianos utilizados en ganadería llegan al MA fundamentalmente a través de la excreta de los animales tratados. Dicha excreta acaba depositada en el suelo agrícola. En la Unión Europea (UE) los antimicrobianos sólo se usan para mantener sanos a los animales productores de alimentos y el uso como promotores de crecimiento está prohibido desde 2006. España es el tercer país en consumo de antimicrobianos en ganadería en Europa, sien-



do las tetraciclinas, las penicilinas y las lincosamidas los grupos de mayor consumo. El informe JIACRA 2018 repasa la aparición de cepas multiresistentes en ganado, donde destaca la aparición de resistencias a colistina mediada por genes *mcr* en porcino y la presencia de cepas ESBL en ganado.

La acuicultura es un sector en crecimiento donde los antibióticos son necesarios para garantizar la salud de los animales. La emisión de AM, bacterias resistentes y genes de resistencia (ARB y ARG por sus siglas en inglés) depende mucho del tipo de sistema de producción, siendo predeciblemente mayor en sistemas abiertos, donde el control de las emisiones es más difícil. Los antimicrobianos se administran generalmente por vía oral a los peces, no existiendo mecanismos para retirar la fracción no consumida. Esta fracción, que puede ser de hasta un 80%, puede acabar ejerciendo una presión selectiva sobre las bacterias acuáticas. Además, en Europa hay pocas sustancias activas autorizadas para acuicultura, lo que implica usar las disponibles repetidamente aumentando las posibilidades de desarrollo de resistencias. En algunas investigaciones se han encontrado resistencias en aislados clínicos muy similares a las que se encuentran en granjas piscícolas.

Por otro lado, el uso de antibióticos en sanidad vegetal actualmente no está autorizado en Europa. En España se utilizó kasugamicina hasta 2007.

### Rutas de Dispersión

Después de ser liberados al MA los DR y los antibióticos pueden dispersarse usando distintas rutas o vectores que se repasan en esta sección (Figura 1).

Los **efluentes de depuración** de aguas residuales son vectores de dispersión. Los factores que influyen en la carga de bacterias resistentes en las Estaciones de depuración de aguas residuales (EDAR) pueden ser estructu-

rales, químicos y biológicos/ecológicos. El número de bacterias resistentes emitidas puede ser muy grande, sin embargo, es necesario que sobrevivan y se establezcan para considerarse como un riesgo ecológico y de salud pública. Una estructura de supervivencia destacable son los biofilms, que son muy propicios al establecimiento e intercambio de DR entre bacterias. Los antibióticos que se encuentran en los efluentes suelen estarlo en una concentración por debajo de la concentración mínima inhibitoria, pero aun así pueden ejercer una presión selectiva que favorezca la aparición de resistencias.

Los **biosólidos o lodos de depuradora** también son un sumidero de bacterias resistentes y de DR. Solo en Cataluña en 2017 se produjeron unas 120 Tn (materia seca). Su potencial de dispersión se deriva de que se aplican a suelos agrícolas y forestales. El secado, un proceso que no está generalizado, puede reducir los DR presentes. Se han cuantificado las copias de los genes *blaTEM* y *qnrS* (resistencias a betalactámicos y a fluoroquinolonas respectivamente) en lodos de EDAR catalanas en el orden de  $10^7$  por gramo de peso seco pero no se ha detectado *mrc1*, con relevancia clínica.

Los **purines y desechos de granja** contienen las excretas ganaderas y son otra ruta de dispersión tanto de bacterias resistentes como de antibióticos, que se excretan sin degradar entre un 30 y un 90%. Una vez depositados en suelo, ya sea como enmienda agrícola o como excreta directa, se pueden diseminar a través del agua, suelo, aire y fauna silvestre. Esto puede derivar en la incorporación de las resistencias a la cadena alimentaria. Además, el estiércol influye en la fisiología y estructura del suelo y en la disponibilidad de los antibióticos, aunque existen pocos estudios al respecto.

La **escorrentía y las filtraciones** son otro vector de dispersión. Se han detectado bacterias resistentes y antibióticos en el agua subterránea, pero aún hay pocos datos en España. En Girona se han encontrado sulfamidas, quinolo-



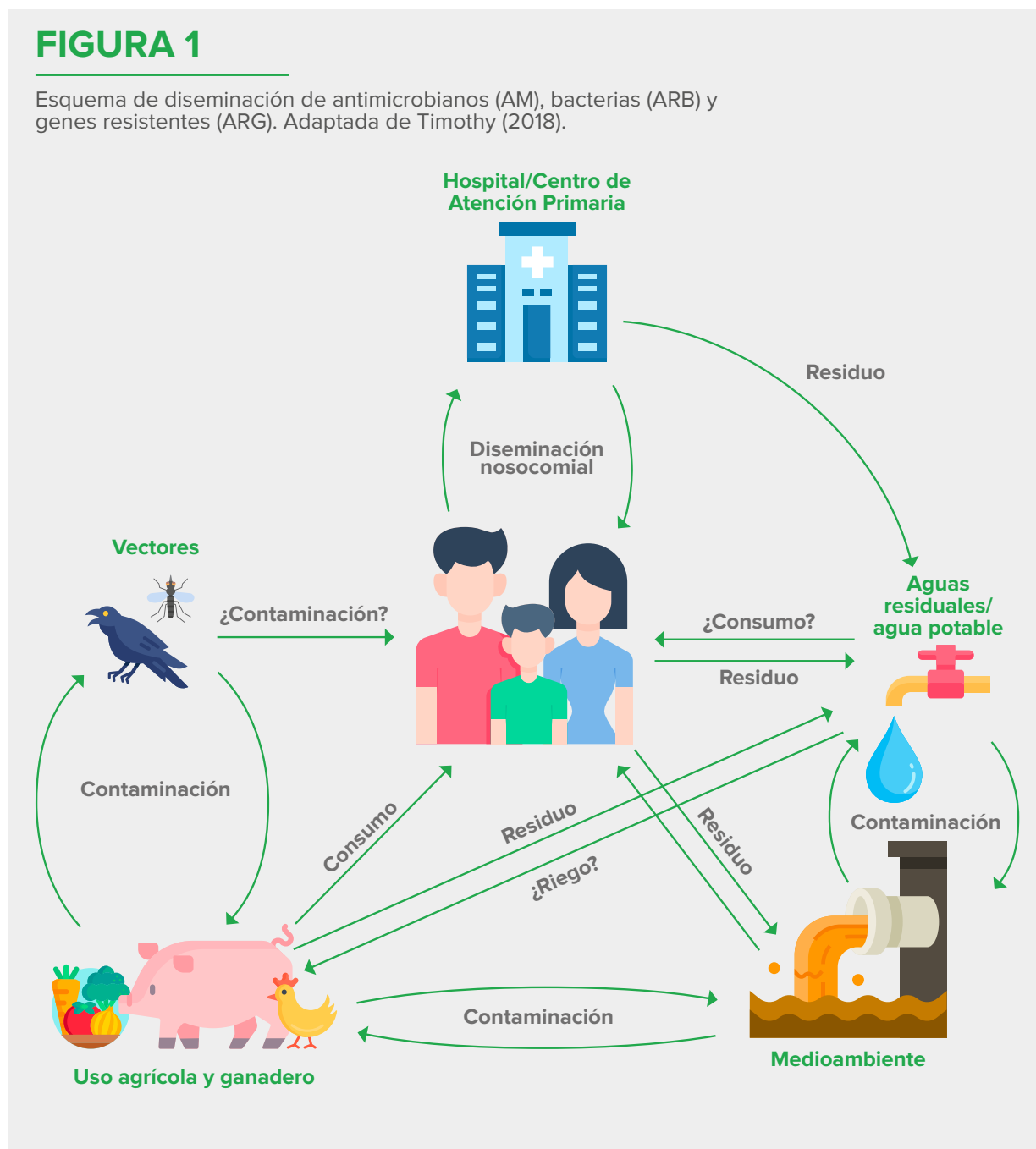
nas y macrolidos, y también genes de resistencias relacionados con pozos cercanos a instalaciones ganaderas. El agua subterránea se usa para irrigación agrícola y consumo humano, y por tanto su calidad puede influir en la calidad del agua usada en esas actividades.

La **atmósfera** también es un vector de dispersión de microorganismos resistentes y de DR

originados en zonas de alto riesgo de aparición de resistencias. El transporte se realiza a través de aerosoles y de partículas de polvo en suspensión. Las bacterias y DR pueden depositarse en otros lugares y su dinámica depende de las dinámicas climáticas, de la contaminación y de las condiciones atmosféricas.

## FIGURA 1

Esquema de diseminación de antimicrobianos (AM), bacterias (ARB) y genes resistentes (ARG). Adaptada de Timothy (2018).





Por otro lado, la **fauna sinantrópica y silvestre** también puede actuar como vector de dispersión de bacterias y DR. La fauna en áreas antropizadas tiene más niveles de resistencia que la de áreas más remotas. Mediante esta vía, los animales pueden transportar las bacterias y los DR en sus migraciones a largas distancias. Las investigaciones han encontrado resistencias en predadores finales (aves rapaces, carroñeras, mamíferos carnívoros) y en roedores, ungulados y otros vertebrados y también en moscas.

### Exposición potencial para animales y humanos.

La exposición puede darse a través de agua, suelo y aire.

Dado que el **agua** es un vector de dispersión de bacterias resistentes y de DR, parece muy importante la vigilancia de las resistencias en aguas superficiales y subterráneas. Se ha evidenciado la exposición a bacterias resistentes durante el baño en aguas recreacionales. Sin embargo, el riesgo real de sufrir una infección por dichas bacterias depende tanto del estado de la persona/animal expuesto como de determinadas características del posible patógeno. El agua de riego también es un elemento de exposición. Puede proceder de acuíferos o de agua regenerada y el riesgo que plantean proviene de la exposición a aerosoles generados durante el riego y la deposición de las bacterias resistentes y los DR en los productos agrícolas. Finalmente, aunque la exposición es baja, se pueden encontrar DR (no necesariamente asociados a bacterias) en el agua potable. Determinados tratamientos podrían disminuir dicha exposición.

La exposición a través de **suelo** abonado con estiércol y lodos de depuradora se materializa a través de productos agrícolas procedentes de esos suelos. La exposición se puede extender más allá del punto de aplicación en gradiente debido a la lixiviación y la escorrentía.

La resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno natural, como apunta el hallazgo de genes de resistencia en permafrost. Pero los suelos también reciben otros DR, bacterias resistentes y antibióticos a través de los vectores de dispersión. La antropización se asocia a mayor concentración, diversidad y evolución de los DR.

Por último y no menos importante, la exposición a través del **aire** a DR con interés clínico se ha puesto de manifiesto mediante trabajos de investigación que han aportado evidencias sobre su relevancia para el personal de explotaciones ganaderas. El aire debe ser tenido en cuenta como vehículo de diseminación de DR relevantes en salud pública.



### 3. Introducción. Las resistencias desde *Una sola salud*





### 3. Introducción. Las resistencias desde «Una sola salud».

La resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno natural, como apunta el hallazgo de genes de resistencia en permafrost. Pero la aparición y diseminación de resistencias, hasta el punto de poner en peligro su eficacia clínica, está ligada al uso de los antibióticos en medicina humana y veterinaria.

Las propias sustancias activas AM, las ARB y los ARG forman parte de una dinámica medioambiental que incluye a las personas y a los animales. El MA es el escenario de interacción entre seres vivos y su entorno a través de procesos que ocurren a todas las escalas, desde la microscópica, pasando por la local hasta la escala global.

Los AM, ARB y ARG que se relacionan con los fallos clínicos entran o se emiten al MA. Los AM se emiten debido a su fabricación, prescripción, uso y desecho. **Las ARG y ARB que se generan debido al uso de antimicrobianos en humanos y animales se emiten a través de las excretas. Los compartimentos receptores primarios son las aguas superficiales, las aguas residuales y el suelo. Desde ellos, y como consecuencia de la acción climática y de las interacciones entre los elementos de los ecosistemas, los AM, ARB y ARG se dispersan y llegan a otros compartimentos ambientales, o receptores secundarios.**

Desde los receptores secundarios actúan agentes de dispersión. Así, en las EDAR que reciben la excreta (donde puede haber hasta un 90% de antibiótico sin degradar [BIO Intelligence Service, 2013]) y otros residuos, los AM, ARB y ARG se reparten entre el agua efluente, el lodo activo y la atmósfera. Los lodos de depuradora, los purines y restos de desecho

---

#### La aparición y diseminación de resistencias a antimicrobianos hasta el punto de poner en peligro su eficacia clínica está ligada al uso de los antibióticos en medicina humana y veterinaria

---

de granjas ganaderas se depositan en suelos como enmiendas agrícolas. El agua que reciben dichos suelos actúa como vector de dispersión por escorrentía o lixiviación, transportándolos a otras masas de agua tanto superficial como subterránea. Por otra parte, los aerosoles y partículas de polvo atmosférico también actúan como vectores de dispersión, así como la fauna silvestre y sinantrópica que puede servir de reservorio y de vector de dispersión debido a la interacción de los animales con su entorno y a las migraciones. Además, la exposición al agua de consumo humano, tanto de bebida como recreacional, así como el agua de riego (sobre todo cuando procede de aguas regeneradas) puede implicar exposición a microorganismos resistentes.

Los suelos albergan comunidades microbianas con actividad antimicrobiana intrínseca, lo cual es un fenómeno natural. Sin embargo, los suelos más antropizados registran mayor concentración, diversidad y evolución de los ARG y ARB. Dado que los suelos se utilizan por humanos y animales en actividades agrícolas,

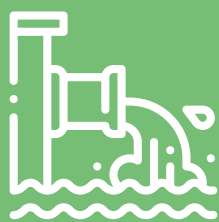


la exposición al suelo significa exposición a las ARB y ARG no solo debido a la vía ocupacional, sino también a la exposición a través de los alimentos de origen vegetal y animal.

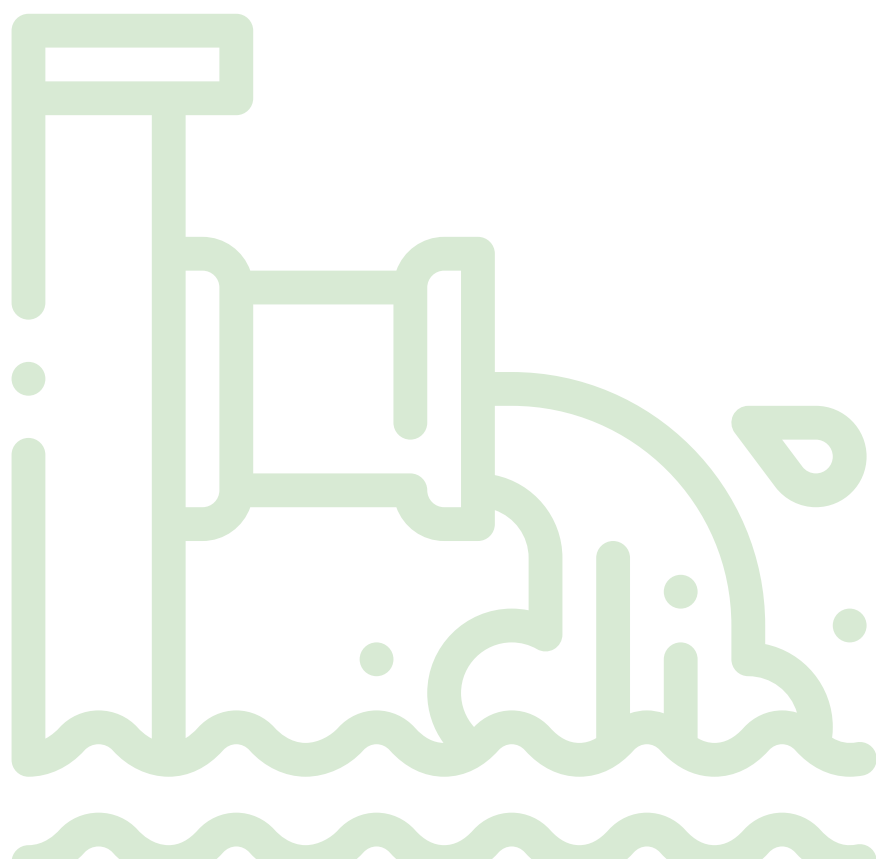
La exposición de humanos y animales a AM, ARG y ARB a través del MA puede tener como consecuencia fallos en los tratamientos con AM debido a las resistencias que puedan

adquirirse a través de dicha exposición medioambiental. Además, la alteración de la microbiota natural de un ecosistema que recibe la emisión de AM, ARG y ARB puede tener otros efectos en el MA que aún desconocemos. El interés y la investigación en estos campos es muy activa y se esperan resultados prometedores.





## 4. Fuentes de emisión





## 4. Fuentes de emisión

### 4.1. Fuentes industriales

#### 4.1.1. Industria farmacéutica

La industria farmacéutica comprende actividades de síntesis de sustancias activas y de fabricación de medicamentos, por lo tanto, no es solo fuente de emisión de sustancias activas al MA (OCDE, 2019), sino también de otras sustancias utilizadas durante los procesos de síntesis química (Carlier 2013, Constable 2007). En lo que se refiere a antibióticos, las fábricas de medicamentos pueden ser una fuente de emisión si los residuos generados durante su actividad son vertidos al MA sin ser tratados. Dependiendo de su concentración, los residuos de antibióticos liberados pueden ejercer una presión selectiva sobre las bacterias presentes en el medioambiente favoreciendo el desarrollo de resistencias a estos compuestos.

Hay numerosas publicaciones que informan de la presencia de antibióticos en efluentes provenientes de la industria farmacéutica y en los compartimentos ambientales relacionados con el vertido. Por ejemplo, en Hyderabad (India), lugar donde se enclava “Hyderabad Pharma City” (posiblemente el mayor parque industrial farmacéutico del mundo), en 2007 se encontró ciprofloxacina en concentraciones de 31 mg/l en los efluentes de industrias farmacéuticas, estimándose que se liberaban diariamente 44 kilogramos de esta fluoroquinolona, cantidad equivalente a la ciprofloxacina consumida en toda Suecia en 5 días. En el sedimento de los ríos que recibían el efluente, la ciprofloxacina se llegó a encontrar en 2011 en concentraciones de 914 mg/kg de materia orgánica. En Corea en 2011 se encontraron hasta 43,9 mg/l de lincomicina en efluentes de la industria. En China en 2008 se encontraron concentraciones de 19,5 mg/l en efluentes y 712 µg/l en aguas superficiales (Larsson, 2014).

---

### Numerosas publicaciones informan de la presencia de antibióticos en efluentes provenientes de la industria farmacéutica

---

La industria farmacéutica ha reaccionado a estas cifras a través de su coalición global “AMR Industry Alliance” desarrollando una metodología para establecer un límite aceptable de emisión (PNEC, Predicted no-Effect Concentration) de antimicrobianos al MA. Se establecieron PNECs para cada antimicrobiano fijando objetivos de vertido que no deben ser sobrepasados. Los socios de la coalición han comprobado que el 82% de las plantas que pertenecen a la coalición cumplen total o parcialmente con los objetivos de vertido. La coalición espera que en 2023 el 56% de sus productos cumplan con los objetivos de vertido y que en 2027 este porcentaje suba hasta el 88% (AMR Industry Alliance, 2020).

---

### La coalición global AMR Industry Alliance ha desarrollado una metodología para establecer un límite aceptable de emisión de antimicrobianos al medioambiente

---



La emisión de residuos de antibióticos desde la industria farmacéutica tiene un impacto marcadamente local, por lo que es preciso conocer dónde se fabrican sustancias activas que potencialmente podrían terminar emitiéndose al medioambiente. En España se fabrican 28 antimicrobianos de los incluidos en la lista de antimicrobianos críticos de la OMS (**tabla A4**). Las provincias donde más sustancias activas se producen son Barcelona y León, aunque también se producen antibióticos en Madrid, Valladolid, Asturias o Almería. Estos datos se corresponden sólo con los fabricantes de sustancias activas; los datos de fabricantes de medicamentos con sustancias activas antibióticas no están disponibles.

---

**La liberación de residuos de antimicrobianos desde la fábrica al medioambiente dependerá de la existencia de sistemas de depuración o de gestión de residuos suficientemente eficientes**

---

Es importante destacar que el hecho de que haya fabricación no tiene por qué ir aparejado a una emisión al MA. El que se produzca una liberación de las sustancias desde la fábrica al MA dependerá de la existencia de sistemas de depuración con la suficiente eficiencia o de sistemas de gestión de residuos capaces de eliminar o reducir los residuos de AM.

## **4.2. Fuentes urbanas**

---

### **4.2.1. Consumo doméstico**

Una vez ingerido un medicamento, éste es sometido a procesos de absorción, difusión,

metabolismo y excreción en el organismo. La fracción de medicamento excretada varía en función de la sustancia activa, pero se asume que entre el 30 y el 90% administrado se excreta por orina y heces (BIO Intelligence Service, 2013) y sigue la red de saneamiento hasta la depuradora de aguas residuales desde donde los residuos de antibióticos excretados llegarían a los distintos compartimentos ambientales.

La vía mayoritaria de excreción de los medicamentos es la orina (de media el 61% de las dosis administradas), con gran variabilidad en el porcentaje de dosis excretada entre sustancias activas. La excreción del compuesto original es lo más habitual, aunque dependiendo de la sustancia activa, puede darse excreción de metabolitos intermedios. La fracción de antibiótico administrado que se excreta en heces es 37% de media, siendo la presencia de metabolitos en heces muy reducida (Lienert *et al.* 2007).

---

**Entre el 20 y el 90% del medicamento consumido se excreta por orina y heces, sigue la red de saneamiento hasta la depuradora de aguas residuales y llega a los distintos compartimentos ambientales**

---

En cuanto a cantidades totales de antibióticos consumidos, la red europea ESAC-Net registraba para España en 2019 un consumo de antimicrobianos en el sector comunitario de 23,1 DHD (número de dosis diarias definidas o DDD por mil habitantes y día) frente a los 1,6 DHD del consumo hospitalario (ECDC, 2020). El parámetro DHD no refleja las unidades de masa de sustancia activa (e.g. kilogramos de antibióticos consumidos por día) sino que refleja el número de habitantes de cada mil que recibe una dosis



(en DDD, definido y normalizado por la OMS) de tratamiento antibiótico por día.

En 2019 el sector comunitario (receta oficial del Sistema Nacional de Salud, receta privada y mutuas) registró un descenso en el consumo de antimicrobianos del 5,4% (2 millones de envases dispensados menos). Los antibióticos más consumidos en la comunidad en dicho año fueron amoxicilina/clavulánico, amoxicilina y azitromicina seguidos de cefuroxima, levofloxacino y doxiciclina (PRAN, 2021).

Cabe destacar que hay diferencias estacionales y regionales en el consumo de AM que es preciso tener en cuenta. Como ejemplo de la dispersión geográfica en el consumo domiciliario de antibióticos, los casos más extremos en 2019 (por Comunidades Autónomas) fueron Extremadura (27,33 DHD) y Baleares (19,35 DHD). Las diferencias estacionales son más acusadas, con un patrón que se ha ido repitiendo hasta el año 2019 con un máximo de consumo en enero (22,59 DHD en España) y un mínimo en agosto (13,18 DHD) (Mapas de consumo PRAN, 2021).

#### 4.2.2. Hospitales y Atención Primaria

Aproximadamente, un 32% de los pacientes que son admitidos en un hospital europeo recibe un tratamiento antibiótico (Versporten *et al.* 2018). Este dato es mucho mayor en otros continentes, como África, donde se eleva hasta el 50% (Versporten *et al.* 2018). Sin embargo, según diversos estudios, del 20 al 50% del uso hospitalario de antimicrobianos es al menos cuestionable o inapropiado (Bozkurt *et al.* 2014; Hecker *et al.* 2003; Roberts *et al.* 2009). En España el consumo de antimicrobianos en el ámbito hospitalario representa alrededor del 6% del consumo total (JIACRA 2018), sumando en 2016 un total de 2,07 DHD. Estos datos están muy por debajo de los obtenidos para los centros de atención primaria, situados en 33,12 DHD para el mismo año. Sin embargo, el consumo de antimicrobianos dentro del ámbito hospitalario reviste una especial repercusión, debi-

do a que la mayor parte del mismo (61,3 %) corresponde a cefalosporinas de 3ª y 4ª generación y carbapenemas, antibióticos considerados como “altamente importantes” y “críticamente importantes” por la OMS (Collignon *et al.* 2016). En el caso de los centros de atención primaria, el 85,1% del consumo total de antimicrobianos pertenece a los betalactámicos, los macrólidos y las quinolonas (JIACRA 2018).

Debido al uso de antimicrobianos de nueva generación, muchas de las cepas aisladas en pacientes hospitalarios a nivel global son de una elevada importancia sanitaria. En España un 23,2 % de las cepas aisladas de *S. aureus* en infecciones nosocomiales pertenecen a las cepas MRSA (ECDC, 2020). En infecciones nosocomiales intraabdominales y del tracto urinario, el 32,6% de las *Klebsiella pneumoniae* y el 8,1% de las *E. coli* son clasificadas como ESBL (Canton *et al.* 2019). En España, las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de carbapenemasas procedentes de aislados clínicos hospitalarios suponen un promedio del 39% del total de aislados de *P. aeruginosa* (Riera *et al.* 2011).

Considerando estos hechos, los efluentes de hospitales se pueden considerar “puntos calientes” para la emisión ambiental de resistencias a antimicrobianos (AMR, por sus siglas en inglés) y residuos de antibióticos. En las aguas residuales de los hospitales se hallan ARB, ARG así como residuos de antibióticos (Buelow *et al.* 2018; Buelow *et al.* 2020; Hocquet *et al.* 2016; Petrovich *et al.* 2020; Rodríguez-Mozaz *et al.* 2015; Szczepanowski *et al.* 2009; Szekeres *et al.* 2017; Wang *et al.* 2018). Entre los antimicrobianos hallados en aguas residuales de los hospitales se encuentran la azitromicina, la ciprofloxacina, la clindamicina, la vancomicina, o el sulfametoxazol (Buelow *et al.* 2020; Castillo Meza *et al.* 2020; Rodríguez-Mozaz *et al.* 2015). Cuantitativamente, las quinolonas son los compuestos con una mayor concentración (Wang *et al.* 2018), probablemente debido a la combinación entre su abundante uso y su persistencia en el MA. Por el contrario,



otros antibióticos comúnmente usados, como los beta-lactámicos no se encuentran en los efluentes de las aguas residuales de los hospitales, probablemente por la baja persistencia de los mismos en el MA (Minneman *et al.* 2005). En este sentido, las plantas de tratamientos de aguas asociadas a los hospitales podrían reducir hasta el 100% la presencia de AM (Buelow *et al.* 2020).

---

### **Los efluentes de hospitales pueden considerarse “puntos calientes” para la emisión ambiental de resistencias a antimicrobianos y residuos de antibióticos**

---

Los análisis moleculares han permitido detectar y cuantificar en aguas residuales de hospitales determinantes genéticos para la práctica totalidad de las clases de antibióticos (Buelow *et al.* 2020; Petrovich *et al.* 2020; Rodríguez-Mozaz *et al.* 2015; Szczepanowski *et al.* 2009; Szekeres *et al.* 2017; Wang *et al.* 2018). Algunos de estos genes codifican resistencias a antibióticos críticos, como las diferentes betalactamasas de las familias CTX, NDM, OXA y KPC (Kizny Gordon *et al.* 2017; Zagui *et al.*, 2020; Zhang *et al.* 2020a; Hu *et al.*, 2021). No obstante, algunos estudios sostienen que la influencia de los hospitales en el total de las aguas residuales de origen urbano es escasa (Buelow *et al.* 2018; Stalder *et al.* 2014). Stalder *et al.* (2014) hallaron un gran número y diversidad de “casetes” de genes de resistencia incluidos en integrones tanto en efluentes de hospitales como en efluentes urbanos, y concluyeron que los primeros no tienen una gran influencia en el cómputo total. Aunque cuantitativamente la emisión de efluentes procedentes de hospitales sea poco importante, cualitativamente puede ser muy relevante, al ser vehículo de cepas multi-resistentes y genes de resistencia de antibióticos críticos. De hecho, un estudio reciente demuestra que la transmisión horizontal de genes en efluentes de hospitales es significati-

vamente superior a la de las aguas residuales urbanas, contribuyendo a aumentar la diversidad de genes de resistencia a antimicrobianos del medio (Hutinel *et al.* 2021).

### **4.2.3. Medicamentos descartados y residuos sólidos urbanos**

España dispone de un Sistema Integrado de Gestión y Recogida de Envases (SIGRE) de medicamentos no utilizados y caducados que fue puesto en marcha por la industria farmacéutica en 2001. El sistema seguido por SIGRE permite al consumidor descartar en la farmacia aquellos medicamentos que no haya usado o que hayan caducado. SIGRE tiene un nivel de implantación muy elevado: el 100% de la industria farmacéutica y el 99% de las farmacias de España pertenecen al sistema. Todos los residuos de medicamentos recogidos en las farmacias se llevan a una planta de clasificación donde se separan las partes reciclables (cartonaje, papel) de las no reciclables. Las partes no reciclables, que incluyen el medicamento en sí son destruidas por incineración. En el proceso de incineración, las sustancias activas farmacéuticas (antibióticos incluidos) resultan destruidas en un 99% siempre y cuando se opere a temperaturas superiores a 700°C (Bean *et al.* 2016).

---

### **El Sistema Integrado de Gestión y Recogida de Envases (SIGRE), con un nivel de implantación muy elevado en España, permite al consumidor descartar en la farmacia medicamentos no usados o caducados**

---

De acuerdo con sondeos de opinión que lleva a cabo el propio SIGRE, un 63% de los consultados reconoce descartar sus medicamentos en las farmacias, pero el 37% admite no hacerlo nunca o a veces. Por tanto, no puede descartarse que un porcentaje de los medicamentos sean descartados de manera inadecuada. No



disponemos de datos sobre el descarte inadecuado en España, pero en los países bálticos el porcentaje de usuarios que descartaban medicamentos por el retrete oscilaba entre el 33% en Polonia y el 3% en Finlandia (Mehtonen *et al.* 2020), admitiéndose que los medicamentos descartados por esta vía eran los que tenían una forma farmacéutica líquida (Moermond, 2020). En la mayoría de los casos, el descarte inadecuado de medicamentos se hará a través de los residuos sólidos urbanos (RSU). En España aproximadamente un 80% de los RSU se llevan a vertederos controlados y un 20% se incineran. Los vertederos están sujetos a una estricta normativa ambiental que persigue prevenir la contaminación del suelo y aguas, reducir la emisión de gases de efecto invernadero producidos por la fermentación, y reducir el volumen de lixiviado producido. La contaminación de suelos y aguas en las inmediaciones se evita empleando barreras físicas que delimiten el vertedero e impermeabilizando su base para evitar filtraciones a aguas subterráneas. El lixiviado se puede reducir limitando la superficie expuesta a lluvias y, en cualquier caso, recogiendo y gestionando el lixiviado producido.

---

**En los países bálticos el porcentaje de usuarios que descartaban medicamentos por el sumidero oscilaba entre el 33% en Polonia y el 3% en Finlandia**

---

Hay estudios que informan de la presencia de antibióticos (ofloxacino, sulfonamidas, fluoroquinolonas...) tanto en aguas subterráneas en los alrededores de vertederos, como en los lixiviados producidos (Velpandian *et al.* 2018, Wang *et al.* 2020a, Yu *et al.* 2020, Masoner *et al.* 2016), pero estos datos han de ser interpretados con cautela, dado que la presencia de antibióticos en el vertedero dependerá en gran medida del nivel de descarte inadecuado. Los lixiviados producidos pueden ser tratados antes de ser vertidos y la eficiencia del tratamiento

puede ser significativa en función del tratamiento y de la sustancia activa (Bu *et al.* 2020).

#### 4.2.4. Pequeños animales

En 2020 en España había 6,7 millones de perros y 3,8 millones de gatos. En relación a la población humana hay 14 perros y 8 gatos por cada 100 personas. La evolución del censo ha sido positiva para los perros (+25% de crecimiento en el periodo 2012-2020), mientras que se ha mantenido estable en gatos para el mismo periodo (FEDIAF, 2020). Estas cifras demuestran que la población susceptible de ser tratada es significativa y, de cara a la emisión de residuos en excretas puede ser relevante dado que los animales de compañía se concentran en poblaciones urbanas. Sirva como ejemplo el caso de la ciudad de Madrid, donde los tratamientos aplicados a los 280.000 perros y 92.000 gatos censados en 2018 acabarían concentrados, tras su excreción, en las siete depuradoras de aguas residuales que dan servicio a la ciudad. Sin embargo, hay que precisar que las excretas de los gatos y las heces de los perros no son recogidas por la red de saneamiento, sino que son descartadas como residuos sólidos urbanos. Para entender la importancia de esta ruta de emisión sería preciso contar con datos de consumo de antibióticos en pequeños animales. Estos datos no están disponibles a fecha de hoy, pero lo estarán en un futuro próximo, dado que la red de vigilancia de consumo ESVAC comenzó a recoger datos anuales de consumo de antimicrobianos en pequeños animales en 2020.

---

**En España hay 14 perros y 8 gatos por cada 100 personas; una población significativa y susceptible de ser tratada con antibióticos y emitir residuos en excretas**

---





## 4.3. Fuentes agrícolas

### 4.3.1. Ganadería

Los antimicrobianos se han usado tradicionalmente en producciones ganaderas como agentes terapéuticos, profilácticos, metafilácticos y como promotores del crecimiento. Si bien en la UE el uso de antimicrobianos como promotores del crecimiento está prohibido desde 2006 (Kumar *et al.*, 2005), todavía se emplea en numerosos países. Según los datos de Fourth Report of the OIE Annual report on antimicrobials intended for use in animals (OIE 2018), en 2018 el 23% de los 153 países participantes referían el uso de antimicrobianos como promotores de crecimiento.

En 2030 la ganadería consumirá a nivel global 105.600 toneladas de antimicrobianos (Lekshmi *et al.* 2017). Durante 2018 el consumo de compuestos antimicrobianos con fines veterinarios en 31 países europeos es de 6501 toneladas, de las que unas 1725 se consumen en España (EMA, 2020). Relativizando estos datos al tamaño de la cabaña ganadera (miligramos de antimicrobiano por Unidad de Corrección de Población – mg/PCU), España se sitúa en el tercer lugar de consumo (219 mg/PCU, promedio en Europa: 103 mg/PCU), teniendo por delante a Italia (244 mg/PCU) y a Chipre (466 mg/PCU). Las clases de antimicrobianos más consumidas en la ganadería de España son las tetraciclinas (62,3 mg/PCU), las penicilinas (68,7 mg/PCU) y los aminoglicósidos (22,2 mg/PCU). Con más de 10 mg/PCU también se sitúan las lincosamidas (19,3 mg/PCU) y los macrólidos (10 mg/PCU) (EMA, 2020).

---

**El ganado y las diferentes especies de producción pueden albergar cepas multirresistentes en su microbiota intestinal de gran relevancia en salud pública**

---

Como consecuencia, el ganado y las diferentes especies de producción pueden albergar cepas multirresistentes en su microbiota intestinal de gran relevancia en salud pública. Por ejemplo, cepas de *E. coli* resistentes a colistina mediadas por genes *mcr* (Quesada *et al.* 2016, García *et al.* 2018), de tipo ESBL con genes de resistencia pertenecientes a las familias blaC-TX-M, ampC o blaCMY (Aguirre *et al.* 2020; Briñas *et al.*, 2003) o cepas de MRSA. En el caso de estas últimas, las que presentan mayor potencial zoonótico son las provenientes del ganado porcino fundamentalmente del linaje SARM-CC398 (Ruiz-Ripa *et al.* 2020a, Moreno-Flores *et al.* 2020, Abreu *et al.* 2019; Lozano *et al.*, 2011; Ceballos *et al.*, 2019)

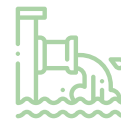
En general, estudios metagenómicos llevados a cabo en granjas europeas de porcino y de aves demuestran una mayor abundancia de genes de resistencia en ganado porcino (Munk *et al.* 2018).

### 4.3.2. Acuicultura

Mientras que la producción mundial de pesca de captura se ha mantenido estable en los últimos años, con una media de capturas de 90 millones de toneladas desde 1988 a 2020 (FAO 2020a), la producción acuícola ha sufrido un aumento constante de los 12 millones de toneladas en 1988 hasta los aproximadamente 82 millones de toneladas producidos en 2018 (FAO 2020b). En este sentido, el incremento de las prácticas de producción intensivas y semi-intensivas ha facilitado la producción de grandes stocks de productos de pesca para alimentación, pero también ha conllevado la aparición de brotes de enfermedad que han supuesto en muchos casos un incremento en el uso de antibióticos para solventarlos (Santos y Ramos, 2018).

La mayor o menor exposición medioambiental a AM, ARB y ARG va a depender en gran medida del tipo de sistema de producción acuícola. Así, los sistemas de cultivo en circuitos cerrados pueden suponer un mejor control de la





liberación de las aguas o sedimentos que contengan residuos de antibióticos antes de su liberación. En cambio, en los sistemas abiertos de cultivo resulta mucho más complicado el control de las emisiones de AM, ARB y ARG y su liberación a los ecosistemas cercanos. Los antimicrobianos generalmente se administran por vía oral en piensos formulados (a grupos de peces que comparten tanques o jaulas) y por baño (por inmersión en recipientes cerrados). En ausencia de mecanismos para eliminar del agua el pienso medicado no consumido, se estima que hasta el 80% de los fármacos administrados permanecen en el agua y sedimentan cerca de los lugares de aplicación (Cabello *et al.*, 2016). Algunos estudios han informado que los antimicrobianos en el medio acuático se transportan rápidamente desde el lugar de aplicación y se diluyen (Coyne *et al.*, 2001), pero la mayoría enfatiza la persistencia de metabolitos activos en los sedimentos acuáticos durante mucho tiempo en concentraciones suficientemente altas para ejercer una presión selectiva sobre la diversidad de bacterias acuáticas (Chen *et al.*, 2017).

---

### **El aumento de la producción acuícola ha conllevado la aparición de brotes de enfermedad que han supuesto en muchos casos un incremento en el uso de antibióticos**

---

Por otra parte, en Europa, el número de antibióticos autorizado para su uso en acuicultura es escaso, y en la mayoría de los casos implica un uso repetido de los mismos antibióticos, lo que no solo limita las opciones terapéuticas disponibles para los peces, sino que también aumenta la probabilidad de desarrollo de resistencias frente a muchas de estas sustancias activas (Aaen *et al.* 2015; Leal *et al.* 2018).

Según Lulijwa *et al.* (2019), alrededor del 73% de los principales países productores de acuicultura usan oxitetraciclina, florfenicol y sulfadiazina y un 55% utiliza eritromicina, amoxicilina, sulfadimetoxina y enrofloxacin. Desde hace tiempo, existen varios estudios que apoyan una relación causal entre el uso de antimicrobianos específicos en ambientes de acuicultura y un aumento de bacterias resistentes (Kerry *et al.*, 1996; Tendencia y Peña, 2001) y que el desarrollo de AMR en ambientes de acuicultura podría contribuir al desarrollo de resistencias en patógenos humanos (Furushita *et al.*, 2003; Rhodes *et al.*, 2000). Furushita *et al.* (2003) enfatizó que los genes que codifican la resistencia a la tetraciclina en las bacterias de las granjas piscícolas y los aislados clínicos en Japón exhiben una gran similitud, lo que sugiere que pueden haberse originado en la misma fuente.

---

### **Varios estudios apoyan una relación causal entre el uso de antimicrobianos específicos en ambientes de acuicultura y el aumento de bacterias resistentes que además puede contribuir al desarrollo de resistencias en patógenos humanos**

---

Aproximadamente la mitad de los ARG identificados en los patógenos de los peces son comunes a los identificados en los patógenos humanos, incluso algunos ARG parecen haberse originado en patógenos de peces (Santos y Ramos 2018). Por ejemplo, *mef(C)* y *mef(G)*, que codifican resistencias a macrólidos, tienen su origen acuático en especies bacterianas de *Vibrio* y *Photobacterium* (Nonaka *et al.*, 2012; Tomova *et al.*, 2015; Aedo *et al.*, 2014; Poirel *et al.*, 2005).



### 4.3.3. Fitosanitarios

De manera general, el uso de antibióticos en sanidad vegetal no está autorizado en la UE (EFSA, 2021). En España el antibiótico aminoglucósido kasugamicina podía emplearse para el tratamiento de enfermedades bacterianas en manzana, calabaza, fresa, ciprés, tomate, pera y judía, pero su uso está prohibido desde 2007 (Decisión de la Comisión 2005/303/EC).

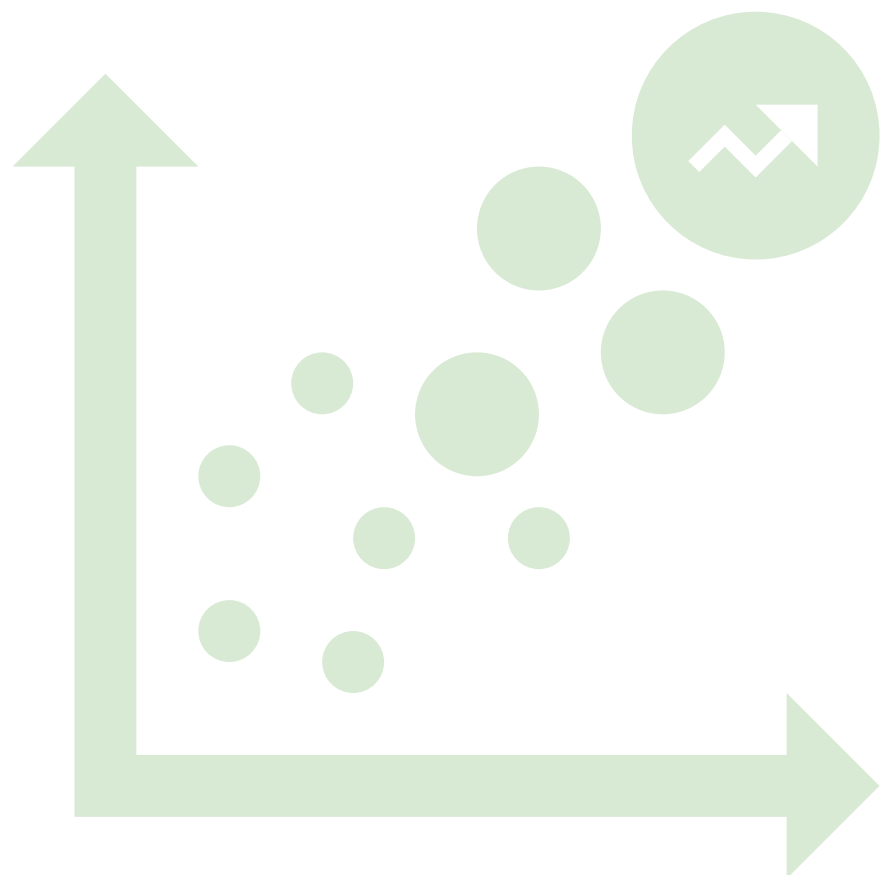
---

**El uso de antibioticos en sanidad vegetal no está autorizado en la UE**

---



## 5. Rutas de dispersión





## 5. Rutas de dispersión

### 5.1. Efluentes de depuración

Los efluentes derivados del tratamiento de las aguas residuales en las EDAR son una de las principales fuentes de dispersión de ARB y ARG al MA. Como se ha descrito antes, numerosos estudios han demostrado que la descarga de estos efluentes en las aguas superficiales (principalmente ríos, pero también lagos y embalses), causa un incremento significativo en la abundancia de los genes de resistencia y de los elementos genéticos móviles (MGE, por sus siglas en inglés) aguas abajo del punto de impacto (Lapara *et al.* 2011; Pruden *et al.* 2012; Lehmann *et al.* 2016; Subirats *et al.* 2017; Proia *et al.* 2018; Cacace *et al.* 2019; Pärnänen *et al.* 2019; Quintela-Baluja *et al.* 2019, entre otros). El enriquecimiento del resistoma acuático (entendido como el conjunto de todos los genes de resistencia) en las comunidades microbianas del sistema receptor es variable y depende de varios factores, entre los que destacan tanto las condiciones del sistema y su caudal (a mayor caudal, mayor dilución), como de la propia supervivencia de los microorganismos descargados con el efluente en el medio receptor, lo que depende, en última medida, de su fisiología y ecología (Bengtsson-Palme *et al.* 2018).

Cabe preguntarse la magnitud del problema, es decir, ¿cuántas ARB contiene un efluente

urbano estándar y qué impacto tienen en el sistema receptor? La respuesta a esta pregunta es difícil ya que los datos son muy variables y dependen de multitud de factores, tanto del tipo de agua residual tratada (hospital, doméstica, industrial) como de las características de la EDAR, así como del tipo de microorganismo indicador y resistencia analizado (**Tabla 1; Figura 2**).

En Portugal, como ejemplo, se ha estimado que una EDAR urbana descarga de media unos mil millones ( $10^9$ ) de coliformes resistentes a ciprofloxacina por minuto (Vaz-Moreira *et al.* 2014). Estos números son preocupantes. En nuestro país, se ha realizado una estimación similar de las concentraciones de coliformes fecales y enterococos fecales y sus fracciones resistentes a diferentes antibióticos (amoxicilina, tetraciclina, ciprofloxacina y cefotaxima) que se vierten en un sistema receptor modelo, y las cantidades vertidas diariamente son enormes: del orden de  $10^{11}$ - $10^{14}$  ufc/d (anexo 1, tabla A1 y A2; Vaz-Moreira *et al.*, 2014)

Vale la pena preguntarse si una vez en el río, estas bacterias resistentes vertidas con el efluente son capaces de sobrevivir y establecerse como residentes, multiplicarse y, por tanto, constituir un riesgo no solo desde el punto de vista ecológico (desplazamiento de especies autóctonas, transferencia de ARG a otras especies, aparición de microhábitats de resistencia), sino también para la salud humana al hacer uso del agua del río para diferentes fines (recreativo, irrigación o consumo). Es interesante destacar también que el impacto sobre el sistema receptor será mayor cuanto menor sea su caudal por una simple cuestión de dilución.

---

**Los efluentes derivados del tratamiento de las aguas residuales en las EDAR son una de las principales fuentes de dispersión de resistencias**

---



**Tabla 1.** Algunos de los factores causantes de una mayor o menor carga de ARB en el efluente de una EDAR.

Factor	Características	Observaciones
<b>Estructurales</b>		
<i>Capacidad de la EDAR</i>		A mayor capacidad mayor carga
<i>Tipo de agua residual</i>	Doméstica Hospitalaria Industrial	A mayor proporción de agua residual de origen hospitalario, mayor abundancia de bacterias resistentes a antibióticos y de patógenos
<i>Tipo de tratamiento</i>	Primario Secundario Terciario	Cuanto más especializado el tratamiento, menor carga
<i>Población servida</i>		A mayor población servida, mayor carga
<b>Químicos</b>		
<i>Antibióticos</i>	Gran diversidad en agua residual doméstica o hospitalaria	La presencia de antibióticos en el agua residual favorece la generación de resistencias o su mantenimiento
<i>Metales</i>	Aguas residuales de origen industrial	La presencia de metales en el agua residual estimula los mecanismos de co-resistencia
<b>Biológicos y ecológicos<sup>a</sup></b>		
<i>Requerimientos nutricionales</i>		Cuanto más complejos sean estos requerimientos, menor supervivencia
<i>Requerimientos fisiológico</i>	Temperatura, pH, salinidad...	A mayor rango de tolerancia, mayor supervivencia
<i>Tolerancia al oxígeno</i>	Anaerobiosis estricta Anaerobiosis facultativa Microaerofilia Aerobiosis estricta	La mayoría de comensales en la microbiota intestinal son anaerobios estrictos y no sobreviven en presencia de oxígeno (ya sea en la EDAR como después en el ambiente)
<i>Potencial genético</i>	Genes de resistencia Plásmidos Profagos	El potencial genético puede permitir la supervivencia del microorganismos bajo condiciones adversas

<sup>a</sup> Se refiere a las características de la especie bacteriana en cuestión.

Si bien tradicionalmente se ha aceptado que para muchos compuestos químicos aún es útil la máxima que propone “la solución a la contaminación es la dilución”<sup>1</sup>, esto no es así para los microorganismos (sean resistentes o no). La razón es simple: los microorganismos pueden multiplicarse, proliferar y dispersarse a través de vehículos inanimados (aire, agua) y de vec-

tores y/o huéspedes (Manaia *et al.* 2016; Manaia 2017). Es por tanto interesante preguntarse si las bacterias vertidas por la depuradora y portadoras de genes de resistencia pueden sobrevivir en el ambiente y multiplicarse en el agua, el sedimento o como integrantes de las biopelículas (los llamados *biofilms*) que se desarrollan sobre el material sumergido (ya sean rocas,

<sup>1</sup> “The solution to pollution is dilution” es una frase atribuida al Dr. Sherry Rogers en 2002 acerca de la mejor solución a los problemas de contaminación por compuestos químicos, asumiendo que, solo aumentando el factor de dilución de dicho compuesto, el riesgo que éste comportaba desaparecía.



arena o plantas). De hecho, estas biopelículas acumulan una gran diversidad microbiana y en ellos se favorece el intercambio de genes por transferencia lateral debido a la proximidad entre células de especies diferentes (Abe *et al.*, 2020). Los *biofilms* desarrollados en el lecho fluvial aguas abajo de un vertido son “puntos calientes” para la acumulación de ARG y MGE (Balcázar *et al.*, 2015; Proia *et al.* 2016; Subirats *et al.* 2017) y se consideran, además, como unos biosensores ideales para evaluar los efectos de la contaminación antrópica en las aguas superficiales (Sabater *et al.* 2007; Bonnineau *et al.* 2010; Proia *et al.* 2013; Subirats *et al.* 2017).

Cabe comentar, finalmente, que no está claro todavía qué factor contribuye más en el aumento del resistoma acuático: si la presión selectiva que ejercen los residuos antibióticos que se vierten con los efluentes, o las ARB que escapan de la EDAR y llegan al medio con estos efluentes. Es probable que el problema sea debido a la combinación de ambos factores, y un efecto sinérgico de la mayor concentración de nutrientes debida al propio vertido, que estimula el crecimiento microbiano (Subirats *et al.* 2018; Suzuki *et al.* 2019). Si bien las concentraciones de antibióticos en aguas superficiales están en órdenes de magnitud (de ng/L a µg/L) por debajo de las concentraciones mínimas inhibitorias de la mayoría de microorganismos, éstas son suficientes para favorecer la aparición de resistencias y, por tanto, ejercer una presión selectiva sobre la microbiota residente (Davies *et al.*, 2006; Davies y Davies 2010; Gullberg *et al.* 2011, 2014). Además, la cronicidad de los vertidos agrava el problema ya que mantiene un “nivel de fondo” desde el punto de vista químico que favorece a aquellos microorganismos que ya disponen de los genes de resistencia para hacer frente a ese nivel.

Trabajos recientes apuntan en este sentido, destacando la contribución de las bacterias procedentes de la EDAR, ya resistentes, y que son vertidas al medio como principal factor del enriquecimiento y diseminación de las resistencias a antibióticos en las aguas superficiales (Subirats *et al.* 2017; Karkman *et al.*, 2019).

---

## Los biosólidos o lodos de depuradora procesados son subproductos del tratamiento de aguas residuales que actúan como sumidero de bacterias resistentes

---

### 5.2. Biosólidos

---

El lodo resultante del proceso de depuración de las aguas residuales municipales en las EDAR es también un sumidero de ARB y, por tanto, un reservorio de ARG y MGE que deberían reflejar la prevalencia de estos en la comunidad microbiana de origen. Dado que estos biosólidos se aplican rutinariamente a los suelos agrícolas como estiércol o se descartan al desecharlos en los suelos forestales, representan una fuente de ARB, ARG y MGE que contribuyen a la propagación de la resistencia a los antibióticos en el MA. Teniendo en cuenta que muchos patógenos bacterianos clínicamente relevantes han adquirido sus genes de resistencia de bacterias ambientales (Humeniuk *et al.* 2002; Poirel *et al.* 2005; Forsberg *et al.* 2012), los biosólidos representan un riesgo biológico para el MA y, finalmente, para la salud humana (Figura 2).

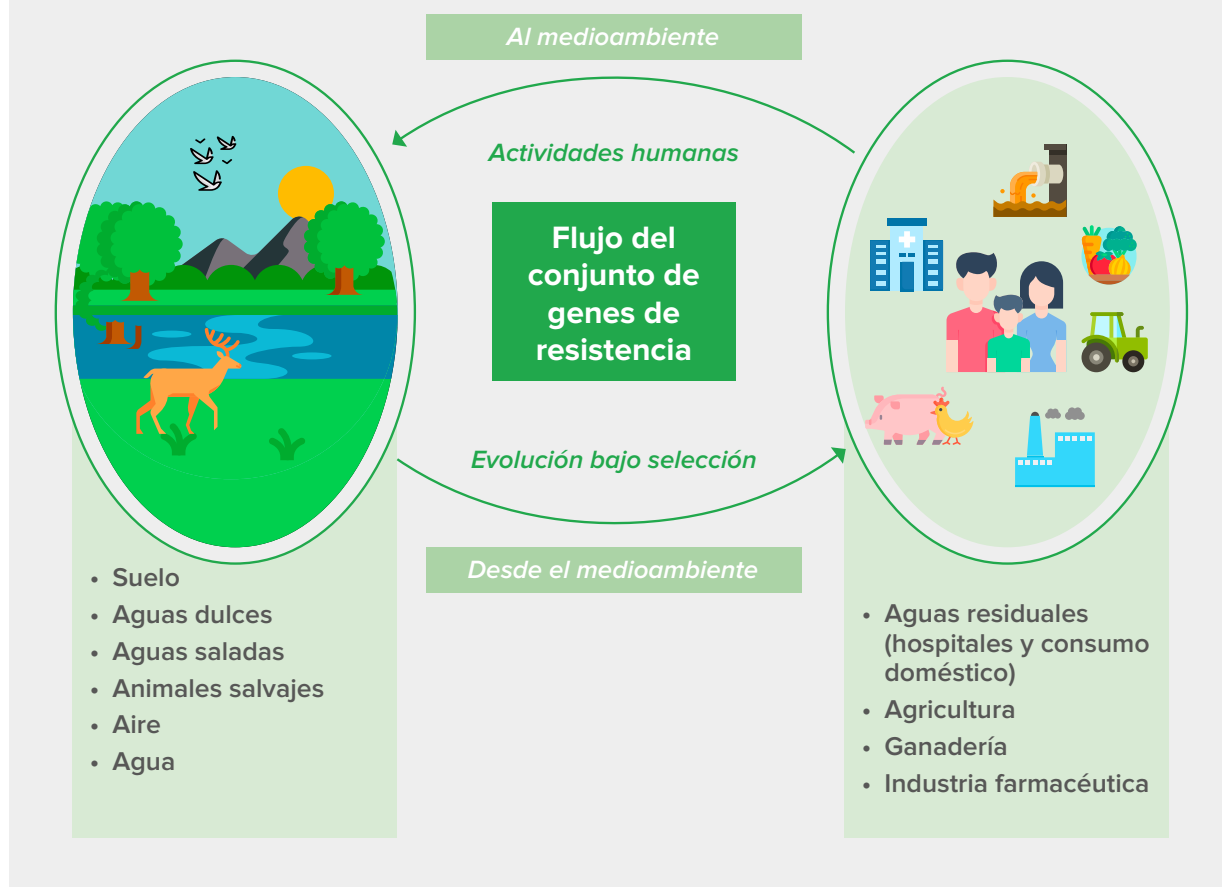
---

## Al aplicarse rutinariamente a suelos agrícolas como estiércol o desecharse en suelos forestales, los biosólidos contribuyen a la propagación de resistencias en el medioambiente

---

## FIGURA 2

Flujo de los genes de resistencia hacia y desde el MA. Adaptada de Hu *et al.* 2017.



Los biosólidos o lodos de depuradora procesados son un subproducto del tratamiento de aguas residuales. La cantidad de biosólidos producidos en un país depende del número de EDAR que operan en ese país y del volumen de aguas residuales tratadas. Por ejemplo, en Cataluña, la cantidad de biosólidos producidos en 2017 fue de 120 toneladas de materia seca y la mayor parte de este subproducto (108,6 toneladas, el 93,4%) se aplicó como enmienda agrícola (Agencia Catalana del Agua 2021a).

Los biosólidos pues actúan como un “sumidero” para una amplia gama de contaminantes emergentes, tales como metales pesados, bifenil policlorados, retardantes de llama bromados, muchos productos farmacéuticos (incluidos antibióticos) además de productos para el

cuidado personal (Walters *et al.* 2010; Venkatesan y Halden 2014). Aunque la mayoría de las EDAR aplican tratamientos específicos al lodo (deshidratación, espesamiento por gravedad, digestión anaeróbica o estabilización con cal), el producto final todavía contiene una rica comunidad de microorganismos, incluidas ARB (Munir *et al.* 2011). Un estudio realizado en el Instituto Catalán de investigación del Agua (ICRA) sobre la presencia de ARG en biosólidos de depuración generados en diferentes EDAR catalanas, arrojó valores promedio del orden de  $10^7$  copias por gramo de peso seco tanto para el gen *bla*<sup>TEM</sup> (resistencia a betalactámicos) como para el gen *qnrS* (resistencia a fluoroquinolonas) (Tabla 2). Asimismo, las concentraciones del gen *int11* que se utilizan como indi-





cador de contaminación antropogénica (Gillings *et al.* 2015) fueron dos órdenes de magnitud más elevados ( $10^9$ ); nada raro tratándose de residuos del tratamiento de aguas residuales urbanas. Afortunadamente, otros genes de

mayor relevancia clínica como *blaKPC* y *mcr1*, que confieren resistencia a antibióticos de último recurso (carbapenemas y colistina, respectivamente), siempre estuvieron por debajo del límite de detección del análisis.

**Tabla 2.** Concentraciones promedio de algunos genes de resistencia en biosólidos de EDAR (datos de Cataluña). También se ofrece una estimación de la cantidad de estos genes que llegan al suelo teniendo en cuenta el volumen anual de biosólidos que se utiliza como fertilizantes en suelos agrícolas.

Gen	Resistencia	Concentración biosólidos (copias /g peso seco) <sup>a</sup>	Nº copias gen dispersadas sobre suelo agrícola <sup>b</sup>
<i>int11</i>	Movilización de genes	$1,05 \times 10^9 \pm 1,41 \times 10^8$	$1,14 \times 10^{17}$
<i>bla_{TEM}</i>	Betalactámicos	$9,92 \times 10^7 \pm 1,65 \times 10^7$	$1,08 \times 10^{16}$
<i>qnrS</i>	Fluoroquinolonas	$1,48 \times 10^7 \pm 3,29 \times 10^6$	$1,61 \times 10^{15}$

<sup>a</sup> Concentración promedio calculada a partir de los datos obtenidos de 7 EDAR localizadas en Cataluña (ICRA, datos pendientes de publicación). Valor promedio  $\pm$  error estándar ( $n = 21$ ).

<sup>b</sup> Cantidad total de cada gen dispersada sobre el suelo agrícola y calculada a partir de las cantidades de biosólidos utilizadas como fertilizante en Cataluña para el año 2017 (108,6 toneladas; Fuente: Agencia Catalana del Agua 2021a).

Munir *et al.*, (2011) encontraron diferencias significativas en la concentración de varios ARG entre los biosólidos tratados con tratamientos convencionales (deshidratación y espesamiento por gravedad) y tratamientos avanzados (digestión anaeróbica y estabilización con cal). Más importante aún es que las concentraciones de ARG y ARB en los biosólidos fueron significativamente más altas que las de los efluentes de la EDAR, lo que demuestra que los biosólidos tienen una mayor contribución que los efluentes de depuración en la diseminación de ARB y ARG al MA (Munir *et al.* 2011). Más recientemente, Zhang y colaboradores encontraron que el secado de lodos (*sludge bio-drying*) reducía de forma efectiva tanto los ARG como los MGE en los biosólidos con lo que se mitigaba sensiblemente la emisión de estos contaminantes al MA (Zhang *et al.* 2016). Para evitar los efectos tóxicos no deseables tanto en los cultivos como en la microbiota del suelo, la Comisión Europea ha regulado el uso de los lodos

de depuradora en la agricultura a través de una directiva específica (Directiva 86/278/CEE). Desde ese momento, los biosólidos se tratan con procesos adicionales (digestión aeróbica o anaeróbica, deshidratación, espesamiento por gravedad) antes de su aplicación al suelo como fertilizante. Aunque estos tratamientos pueden reducir significativamente la concentración de bacterias patógenas incluyendo cepas resistentes a antibióticos, los biosólidos aún contienen ARB, ARG y MGE que pueden diseminarse entre la microbiota del suelo y enriquecer su resistoma (Bondarczuk *et al.* 2016).

Si bien los estudios publicados son contradictorios en lo que refiere al papel que los ARG foráneos pueden tener sobre el resistoma del suelo (Heuer *et al.* 2011; Riber *et al.* 2014; Tang *et al.* 2015; Rutgersson *et al.* 2020), es evidente que constituye un factor hasta ahora poco conocido que contribuye a la diseminación de la resistencia a los antibióticos en el MA y que



necesita de intervención inmediata (Bondarczuk *et al.* 2016).

### 5.3. Purines y desechos de granja

La mayor parte de los estudios de residuos antimicrobianos y resistencias en las producciones ganaderas van dirigidos a la cadena alimentaria. Se conocen cada vez mejor los riesgos que hay en puntos críticos reconocidos, como mataderos y salas de despiece. Sin embargo, las excretas ganaderas pueden ser un foco muy importante tanto de residuos como de AMR. Para poner en contexto la importancia de las excretas ganaderas en el MA, se sabe que de un 30 a un 90% de los antimicrobianos aplicados al ganado son excretados sin haberse metabolizado (Sarmah *et al.*, 2006). Como resultado, tanto residuos antimicrobianos como ARB y ARGs son liberados al MA, principalmente al suelo. La prohibición del consumo de promotores del crecimiento se relaciona con una reducción en los residuos de antibióticos en heces, así como de ARB y ARG. A pesar de esta reducción, las excretas ganaderas son aún una fuente importante de genes de resistencia y residuos antimicrobianos. Diversos estudios han encontrado residuos de tetraciclinas en la orina del ganado vacuno (prevalencia del 100%, rango 1.728 ng/L). En un estudio comparativo sobre la presencia de cepas ESBL en distintos tipos de producción e infecciones transmitidas por alimentos en humanos, se observó que la mayor prevalencia se obtuvo en gallinaza (100%; 10/10), frente a purines porcinos (80%; 8/10) y excretas de conejo (20%; 2/10), mientras que la prevalencia de estas cepas en humanos con infecciones de origen alimentario era de un 1,9% (Mesa *et al.* 2006).

En cuanto a los ARGs, las excretas animales se consideran una fuente muy importante de genes que confieren resistencias a tetraciclinas y sulfonamidas (Cheng *et al.* 2013). Por norma general, los purines de cerdo y la gallinaza poseen una mayor frecuencia y diversidad de ARG (Esperón *et al.* 2018); si bien, existen dife-

rencias entre ambos. En general, el purín de cerdo presenta mayor abundancia de genes (Esperón *et al.*, 2018), con algunas excepciones. Por ejemplo, la presencia del gen *vanA* es más frecuente en gallinaza que en purín de cerdo, probablemente por el uso de la avoparcina como promotor de crecimiento en el pasado. Además, es frecuente encontrar genes que confieren resistencia al cloranfenicol, como el *catA1* (Esperón *et al.*, 2018), habiendo sido éste prohibido en la UE desde 1994 (Commission of the European Communities, 1994). También puede existir una persistencia de genes que confieren resistencias a antibióticos prohibidos en la actualidad, debido a la co-selección con otros genes que codifiquen resistencias a otros antimicrobianos o a metales pesados (Chen *et al.*, 2004).

Las AMR presentes en las excretas ganaderas pueden diseminarse al MA a través del agua, el suelo, el aire y la fauna silvestre. En un estudio realizado en explotaciones de porcino en China, en las que detectaron una elevada prevalencia (73%), de *E. coli* productoras de blaC-TX-M (beta lactamasa de espectro extendido) observaron que el medio acuático es más propenso a contaminarse (23-64%) que el suelo (17-21%) y los vegetales (4.4%) (Zou *et al.* 2019). Sin embargo, la aplicación de excretas ganaderas en campos de cultivo como fertilizantes puede favorecer la incorporación de las resistencias a la cadena alimentaria. Muchos de estos vegetales se pueden consumir crudos, por lo que la capacidad de que el consumidor adquiera las cepas resistentes es mayor (Zou *et al.*, 2019; Ben Said *et al.*, 2015). Este hecho es muy importante desde el punto de vista de la salud pública.

Las enmiendas orgánicas, usadas para mejorar el estado de nutrientes y la fertilidad de los suelos agrícolas, afectan a la población microbiana del suelo, estimulando principalmente la actividad y crecimiento de los microorganismos del suelo. Böhme *et al.* (2005) hallaron un aumento en el carbono microbiano y en la actividad enzimática causados por los abonos orgánicos.



---

## **Las resistencias antimicrobianas presentes en las excretas ganaderas pueden diseminarse al medioambiente a través del agua, el suelo, el aire y la fauna silvestre siendo el medio acuático el más proclive a contaminarse**

---

Se han puesto de manifiesto cambios estructurales en la comunidad microbiana del suelo atribuidos a las bacterias Gram negativas (Böhme *et al.*, 2005). Sin embargo, estos efectos estimulantes del estiércol podrían reducirse por la presencia de antibióticos, ya que se evidenció que el estiércol influía en las propiedades fisiológicas del suelo y en la movilidad y disponibilidad de los antibióticos (Kahle y Stamm, 2007; Kreuzig y Höltge, 2005). Por consiguiente, son probables los cambios en la composición estructural de la microbiota del suelo producida por los antibióticos presentes en las enmiendas orgánicas utilizadas para fertilizar los suelos agrícolas. Lo estudios en esta materia son muy escasos (**Figura 2**).

### **5.4. Escorrentía y filtraciones**

---

El suelo es uno de los mayores reservorios de biodiversidad bacteriana del planeta y quizás el compartimento ambiental que alberga el mayor número de microorganismos (bacterias y hongos) productores de antibióticos y, por tanto, resistentes a ellos de forma natural (Nesme y Simonet 2015; Zhu *et al.* 2019). En terrenos de cultivo, sin embargo, se debe sumar a esta resistencia natural la de aquellos microorganismos que han llegado al suelo a través de las prácticas agrícolas (abono con purines o biosólidos generados en las EDAR, ver apartado anterior). Si bien la resistencia natural en el compartimento de suelo no puede considerarse un riesgo directo, las resistencias en microorganismos importados con el abono son más problemáticas ya que derivan de ambientes

donde no solo pueden abundar patógenos potenciales sino en los que, además, se facilita su diseminación mediante diferentes mecanismos de transferencia lateral de genes (conjugación, transformación o transducción).

Aunque la colonización del suelo por parte de los microorganismos foráneos no tiene por qué ser fácil, las características del medio facilitan la presencia de multitud de (micro)nichos ecológicos donde poder prosperar gracias a su versatilidad fisiológica o, incluso, transferir sus genes a la microbiota nativa.

La presencia de ARB en el suelo tiene un impacto directo en la calidad de las aguas subterráneas. Un meta-análisis reciente arroja unos datos abrumadores: el 80%±29 de las bacterias aisladas del agua subterránea eran resistentes a más de un antibiótico, y un 57%±37 a más de tres antibióticos (multiresistentes) (Andrade *et al.* 2020). Asimismo, se pudieron aislar ARB en un 77%±34 de los pozos y fuentes muestreados, lo que demuestra que el agua subterránea es un reservorio de ARB y ARG. No existen datos sobre la presencia de ARB en los acuíferos de nuestro país y solo recientemente se ha empezado a trabajar sobre este tema. Un estudio reciente llevado a cabo en el acuífero del

---

**Mientras las resistencias naturales del suelo no se consideran un riesgo directo, las resistencias en microorganismos importados con el abono son más problemáticas pues derivan de ambientes donde abundan patógenos potenciales y en los que se facilita su diseminación mediante diferentes mecanismos de transferencia lateral de genes**

---



Bajo Fluvià (Girona) ha permitido determinar su contaminación por antibióticos (Boy-Roura *et al.* 2018), así como la diversidad de su microbiota y la abundancia de ARG (ICRA, datos no publicados). En concreto, se detectó la presencia de residuos de antibióticos pertenecientes a las sulfamidas, (fluoro)quinolonas, y macrólidos, aunque los más abundantes correspondieron al sulfametoxazol (del grupo de las sulfamidas, concentración media de 8 ng/L) y la ciprofloxacina (concentración media de 80 ng/L). Desde el punto de vista microbiológico, en todos los pozos estudiados se detectó la presencia de genes que conferían resistencia a sulfamidas (*sulI*), macrólidos (*ermB*), tetraciclinas (*tetW*) y fluoroquinolonas (*qnrS*). Curiosamente, las mayores abundancias se registraron siempre en pozos localizados en instalaciones ganaderas mientras que los localizados en campos de cultivo mostraron valores inferiores. Estos resultados sugieren que las actividades que se realizan sobre el terreno tienen un impacto sobre la microbiota del acuífero y su perfil de resistencias.

---

**Según un meta-análisis reciente el 80% de las bacterias aisladas del agua subterránea eran resistentes a más de un antibiótico, y un 57% a más de tres antibióticos**

---

Queda claro pues que el agua subterránea, aunque fuera de nuestro campo visual, se ve afectada por las actividades humanas que se realizan en la superficie y que dichas actividades afectan a los microorganismos que la habitan. Si bien se necesitan más estudios para poder esclarecer con precisión las principales causas que contribuyen en la contaminación de los acuíferos, se pueden identificar las siguientes: 1) la recarga del acuífero por aguas superficiales (i.e. ríos) contaminadas por

antibióticos y ARB; 2) la utilización de purines y biosólidos como abono en los campos de cultivo y que, lentamente, acaban contaminando el agua subterránea; 3) las filtraciones de agua residual debido al mal estado de los colectores o de purines debido a la impermeabilización defectuosa de las charcas de almacenaje.

La contaminación de los acuíferos (ya sea por residuos fecales, ARB o compuestos químicos tales como antibióticos y otros productos farmacéuticos, plaguicidas, etc.) supone un riesgo evidente habida cuenta que el agua subterránea es, en muchas regiones, un recurso clave tanto para la irrigación de instalaciones agrícolas como para el consumo humano. Tanto en uno como en otro caso, la presencia de ARB, de bacterias de origen fecal o de compuestos farmacéuticos compromete la calidad de este recurso y supone una seria amenaza para la salud pública (**Figura 2**).

---

**Aunque los acuíferos estén fuera de nuestro campo visual, las actividades humanas que se realizan en la superficie contaminan el agua subterránea y afectan a los microorganismos que habitan en ella**

---

### **5.5. Aerosoles y partículas en suspensión**

---

Otro mecanismo de dispersión de los microorganismos es la generación de aerosoles y su posterior transporte por vía aérea a zonas más o menos alejadas del punto de origen. Los aerosoles son suspensiones de partículas líquidas o sólidas en un gas. Aunque menos estudiados, la presencia de microorganismos en los aerosoles atmosféricos, su abundancia, diversidad y capacidad de supervivencia a



grandes distancias son significativos, tanto en lo que refiere a aspectos ecológicos (Hervas y Casamayor 2009; Hervàs *et al.* 2009; Rosselli *et al.* 2015), como a su impacto sobre la salud de la población y en la transmisión de enfermedades (Ecker *et al.* 2005; King *et al.* 2016; (Ecker *et al.* 2005; King *et al.* 2016; Ruiz-Ripa *et al.*, 2020b). En este sentido, parece claro que la presencia y dispersión de ARB a través de la atmosfera no solo es posible sino que, además, guarda relación con el grado de contaminación atmosférica de cada zona y también con la cercanía a “puntos calientes” de resistencia (McEachran *et al.* 2015; Gaviria-Figueroa *et al.* 2019) y con el incremento de temperatura relacionada con el cambio climático (MacFadden *et al.* 2018; Kaba *et al.* 2020).

Las EDAR pueden considerarse uno de esos “puntos calientes” en cuanto a la emisión de aerosoles que contienen y dispersan a la atmosfera patógenos potenciales y ARB (Korzeniewska *et al.* 2009; Korzeniewska 2011; Korzeniewska and Harnisz 2012; Korzeniewska *et al.* 2013; Gaviria-Figueroa *et al.* 2019; Michalkiewicz 2019). Lo mismo puede decirse de las plantas de compostaje (Gao *et al.* 2018) y otros ambientes acuáticos dentro del ciclo urbano del agua (Fang *et al.* 2018). En todos estos casos, los aerosoles generados son microgotas de agua que se dispersan a las áreas adyacentes a las instalaciones y pueden ser inhaladas por la población, lo que supone un claro riesgo debido a la carga bacteriana (potenciales patógenos y resistencias a antibióticos) que puedan contener.

Otro apartado lo forman las micropartículas de diferentes tamaños que se generan durante episodios de ventiscas o tormentas de polvo y que pueden transportar microorganismos del suelo a largas distancias (Prospero *et al.* 2005; Kellogg and Griffin 2006; Polymenakou *et al.* 2008; Mazar *et al.* 2016). Se ha demostrado que estas tormentas de polvo transportan un gran número de ARB a través de la aerosolización del suelo (Zhou *et al.* 2018) y que presentan una clara estacionalidad y variación en fun-

ción del tipo de suelo (Xie *et al.* 2018). Un estudio reciente ha estimado la tasa de deposición atmosférica de genes de resistencia a antibióticos en el periodo 2010–2013 y ha arrojado valores de unos 1.000 ARG por metro cuadrado y día (Cáliz *et al.*, 2021). De entre los genes cuantificados destacó en abundancia el gen *tetW* (resistencia a tetraciclinas), cuya dinámica de deposición coincidió con la de las tormentas de polvo africano. Otra de las conclusiones de este trabajo es la relación entre la compo-

---

**La dispersión de bacterias resistentes a través de la atmosfera guarda relación con el grado de contaminación atmosférica de cada zona, con la cercanía a “puntos calientes” de resistencia y con el incremento de temperatura relacionada con el cambio climático**

---

sición de las deposiciones en cuanto microorganismos y genes de resistencia con los suelos agrícolas. En un estudio anterior, otros investigadores ya observaron diferencias entre los aerosoles generados a partir de instalaciones ganaderas relativas a la carga de ARB, ARG y residuos antibióticos (McEachran *et al.* 2015).

Todos estos estudios refuerzan la idea de que la atmosfera contiene una microbiota diversa y que su composición viene determinada no solo por el origen de las partículas transportadas con el aire, sino también por factores climáticos y de origen antrópico (mayor o menor contaminación del agua, suelo o aire). Este efecto es aún más claro en lo que refiere a la presencia de patógenos y su perfil de resistencias, más acusado en áreas urbanas donde mayor es el grado de contaminación atmosférica.





rica y el consumo de antibióticos (Li *et al.* 2018; Zhou *et al.* 2018). Sería deseable redefinir los estándares de calidad del aire para reducir el riesgo que la exposición a estos aerosoles pueda tener en la salud de la población (Wang *et al.*, 2019; Figura 2).

## 5.6. Fauna silvestre y sinantrópica

Los niveles de AMR en la fauna silvestre se hallan correlacionados con la proximidad a la actividad humana (Furness *et al.* 2017; Jobbins and Alexander 2015; Kozak *et al.* 2009; Rolland *et al.* 1985; Skurnik *et al.* 2006; van de Sande-Bruinsma *et al.* 2008; Wellington *et al.* 2013, Gomez *et al.*, 2016, Höfle *et al.* 2020). La fauna silvestre puede adquirir resistencia a antimicrobianos a partir de las fuentes de exposición mencionadas en los apartados anteriores: productos agrícolas y ganaderos (contacto con excretas, con productos agrícolas enmendados con purines, con carcasas ganaderas, como en muladares o mediante depredación del ganado), aguas contaminadas (incluyendo estaciones depuradoras y aguas residuales), residuos urbanos o de hospitales y centros de salud, vertederos... Si bien, con respecto a otros mecanismos de dispersión como las aguas residuales, la fauna silvestre posee un papel menor cuantitativamente hablando, ésta presenta dos aspectos muy relevantes: en primer lugar, la capacidad de dispersión en cuanto a la distancia, muy especialmente en las especies migratorias, y en segundo lugar, que, la mayor presencia de resistencias en la fauna silvestre puede ser indicador del grado de antropización de los ecosistemas (Furness *et al.* 2017; Jobbins and Alexander 2015; Larsson *et al.* 2018; Sayah *et al.* 2005; Swift *et al.* 2019; Nieto-Claudín *et al.* 2021).

Diversos estudios, reconocen el posible papel de las aves como dispersores y como reservorio de las AMR (Alcala *et al.* 2016; Blanco-Pena *et al.* 2017; Costa *et al.* 2006; Guenther *et al.* 2010; Radhouani *et al.* 2012; Ruiz-Ripa *et al.*,

2019), incluso en regiones remotas sin acción antropogénica (Sjölund *et al.* 2008; Ewbank *et al.* 2021; Nieto-Claudin *et al.* 2021). Las aves silvestres poseen un papel relevante en la incorporación y dispersión de resistencias al MA, debido a que ocupan nichos muy antropizados (aves sinantrópicas, incluyendo las urbanas, periurbanas y asociadas a explotaciones), porque ingieren directamente carcasas ganaderas (aves rapaces y carroñeras) o por la capacidad de desplazarse a largas distancias (aves migratorias).

### Los niveles de resistencia a antimicrobianos en la fauna silvestre se hallan correlacionados con la proximidad a la actividad humana

Se ha comprobado que las aves presentes en áreas remotas tienen menos niveles de resistencia que las que habitan áreas más antropizadas. Por ejemplo, en distintas especies de gaviota de una isla remota de Canadá, el 8% de las cepas de *E. coli* presentaron resistencia a uno o más antimicrobianos, y tan sólo el 2% fue resistente a tres o más, mientras que en un área más antropizada los niveles fueron significativamente superiores (un 55 y un 22%, respectivamente) (Atterby *et al.* 2016). No sólo la frecuencia de aparición de resistencias y multiresistencias fueron más elevadas; también la relevancia de la resistencia era mayor, siendo un 16% de las cepas halladas en la zona más antropizada clasificadas como ESBL, frente a ninguna de la zona no antropizada.

Existen evidencias significativas de transmisión de aislados clínicos humanos y sus resistencias tanto en aves domésticas, como en aves silvestres que viven cerca de explotaciones (Hasan *et al.* 2016). En Nicaragua se observó una prevalencia de *E. coli* ESBL en humanos (27%), gallinas (13%) y aves silvestres (8%), datos que sugieren la existencia de un gra-



diente que va del hospedador natural (humanos) al más alejado (aves silvestres) (Hasan *et al.* 2016). Sin embargo, no todas las especies de aves se exponen con la misma intensidad, aunque se hallen en las propias explotaciones. Por ejemplo, los gorriones comunes (*Passer domesticus*), a pesar de vivir en las explotaciones de vacuno, no parecen contaminarse con cepas resistentes (Dolejska *et al.* 2008).

En cuanto al papel de las aves migratorias en la dispersión de ARGs, se atribuyen a éstas la contaminación en áreas poco antropizadas, como el hielo ártico (Tan *et al.* 2018). De hecho, aves migratorias presentes en el ártico poseen cepas de *E. coli* resistentes a cefalosporinas de tercera generación o a ciprofloxacina (Sjölund *et al.* 2008). En otras aves migratorias, como los pisingas (*Dendrocygna viduata*) en Brasil, se han hallado cepas de *Pseudomonas aeruginosa* ST277 con determinantes genéticos similares a las cepas nosocomiales [blaS-PM-1, blaOXA-56 y rmtD1, entre otros; (Martins *et al.* 2018)]. En gaviotas de Franklin (*Leucophaeus pipixcan*) de Chile se han observado secuencias tipo (ST) de *E. coli* ESBL similares a aislados clínicos de humanos (Hernandez *et al.* 2013). Así mismo, en este estudio, se detectaron 10 ST de *E. coli* ESBL no descritas anteriormente, por lo que, además de contribuir en la dispersión de cepas patógenas conocidas, podrían introducir nuevas variantes a la población humana.

Dentro de las aves, las rapaces, y especialmente las que presentan hábitos carroñeros, son reservorios muy importantes de resistencias (Molina-Lopez *et al.* 2015, Blanco 2018; Hathcock *et al.* 2019, Fuentes-Castillo *et al.* 2020) y de cepas aisladas de casos clínicos de humanos (Handrova and Kmet 2019), incluso independientemente de la región geográfica o del grado de antropización (Guenther *et al.* 2012). Son muchos los estudios que describen la presencia de cepas resistentes a antibióticos de importancia crítica en salud humana, como *Enterococcus spp.* con resistencia adquirida a la vancomicina o cepas de *E. coli*

resistentes a fluoroquinolonas, carbapenems, ESBL y colistina o cepas de *S. aureus* resistente a metilina en diferentes especies de rapaces, entre otras el guirre canario, águilas ratoneras, buitres leonados o milanos negros (Radhouani *et al.* 2012, Alcalá *et al.* 2016, Vidal *et al.* 2017; Ruiz-Ripa *et al.*, 2019, Suarez-Perez *et al.* 2020).

Otras especies de aves no rapaces, pero de hábitos carroñeros, como las cigüeñas blancas (*Ciconia ciconia*) presentaron una frecuencia elevada en la aparición de cepas ESBL (Alcalá *et al.* 2016) y de *Enterococcus spp.* resistentes a la vancomicina (Lozano *et al.* 2016).

Existen menos reportes de AMR en mamíferos; sin embargo, algunos grupos taxonómicos como roedores o carnívoros presentan cierto interés. Los roedores probablemente sean los mamíferos silvestres mejor estudiados (Lozano *et al.*, 2015, Desvars-Larrive *et al.* 2019; Schaufler *et al.* 2018; Literak *et al.* 2009), y podrían ser buenos centinelas de contaminación con cepas resistentes (Furness *et al.* 2017). Se han descrito cepas MRSA similares a las humanas en roedores urbanos en China, si bien, la prevalencia media observada (3%) se puede considerar baja (Ge *et al.* 2019). Resultados muy superiores se hallaron en Viena, donde en 62 ratas grises (*Rattus norvegicus*) se hallaron 37 (59,7%) con cepas de MRSA, 9 (14,5%) con cepas de *Enterobacter* productoras de NDM-1, además de cepas ESBL (con genes blaCTX-M) (Desvars-Larrive *et al.* 2019). En un estudio de seguimiento realizado durante dos años en dos especies de roedores, observó que los niveles de resistencias dependían de la especie y de la época del año (Williams *et al.* 2011).

Los mamíferos carnívoros (Orden Carnivora) son un grupo ecológicamente muy variado, ocupando ecosistemas acuáticos y terrestres y con distinto grado de antropización. Además, suelen ocupar una elevada posición en la cadena trófica, presentan comportamiento territorial, una vida longeva y una dieta varia-





da, que, puede incluir presas vivas o carcasas ganaderas (Jobbins y Alexander 2015); características necesarias para considerarse muy buenas especies centinelas (Millan *et al.* 2014; Sacristán *et al.* 2020). La presencia de resistencias en carnívoros silvestres está relacionada con sus hábitos alimenticios, y el grado de antropización del medio. Por ejemplo, en Chile se obtuvieron mayores prevalencias a genes que confieren resistencia al grupo de las tetraciclinas y a microbiomas multirresistentes (positivos a genes pertenecientes a tres o más grupos de antimicrobianos) en güiñas (*Leopardus guigna*) que habitan paisajes más humanizados que en los que habitaban áreas más naturales (Sacristán *et al.* 2020).

Los estudios en carnívoros ponen de manifiesto que los animales en cautividad, y particularmente los presentes en hospitales de fauna salvaje o de programas de cría, están más expuestos a cepas resistentes que sus poblaciones silvestres. Por ejemplo, en 98 muestras fecales de lince ibérico (*Lynx pardinus*) cautivos se aislaron cepas de *E. coli* ESBL-positivas en 10 de ellas, mientras que en 30 muestras de lince de vida libre no se detectó ninguna (Goncalves *et al.* 2012). Esto se observó también en zorros culpeos (*Lycalopex culpaeus*) de Chile (Cevitanes *et al.* 2020). Incluso, la proximidad de carnívoros silvestres a colecciones zoológicas supone un incremento en las resistencias, como así se observó en mapaches (*Procyon lotor*) en Canadá, donde los individuos capturados en las proximidades del zoo tenían mayor prevalencia de cepas resistentes a antimicrobianos (42%) que los urbanos (19%) y los rurales (17%) (Jardine *et al.* 2012). Esto pone de manifiesto la importancia de los centros de recuperación y/o cría de fauna silvestre, así como los núcleos zoológicos en la dispersión de resistencias en el MA.

Otro grupo taxonómico relevante dentro de los mamíferos silvestres son los ungulados, debido a su proximidad filogenética con las especies de ganadería, y a la interacción potencial entre ellas, especialmente en las

producciones de extensivo. Los jabalíes (*Sus scrofa*) han sido estudiados en mayor profundidad, debido a la elevada interacción con la ganadería, como ya se ha descrito para enfermedades como la peste porcina africana (Cabezon *et al.* 2017).

Se ha comprobado que los jabalíes son reservorios habituales de ARB (Bachiri *et al.* 2018; Torres *et al.* 2020; Turchi *et al.* 2019), si bien en zonas remotas, la presencia de resistencias es mucho menor, como el 1,7% de cepas multirresistentes halladas en la región de Kimberley, en Australia (Van Breda and Ward 2017). Por ejemplo, en zonas más antropizadas, como la Toscana (Italia) se ha observado resistencia a cefalotina y a amoxicilina-clavulánico en el 94,3% y el 87,4%, respectivamente, de las cepas de *E. coli* aisladas (Bertelloni *et al.* 2020). Otras resistencias de mayor impacto sanitario, como el caso de *Klebsiella pneumo-*

---

### Los carnívoros en cautividad están más expuestos a cepas resistentes que sus poblaciones silvestres

---

niae productora de carbapenemasas, han sido descritas en jabalíes (Bachiri *et al.* 2018). También se han hallado cepas MRSA (Porrero *et al.* 2014; Mama *et al.*, 2019; Sousa *et al.* 2020), cepas con resistencia adquirida a la vancomicina (por medio del gen *vanA*) (Lozano *et al.* 2016) o la presencia de cepas productoras de ESBLs (Bonardi *et al.* 2018). Otros ungulados silvestres, como los cérvidos también son portadores de cepas resistentes. Un análisis comparativo sobre la presencia de MRSA en distintas especies de ungulados, puso de manifiesto que el jabalí (0,86%), la cabra montés (*Capra pyrenaica*) (0,94%) y el ciervo común (*Cervus elaphus*) (0,37%) tenían bajas prevalencias, y sin diferencias entre especies (Porrero *et al.* 2013; Wasyl *et al.* 2018). A pesar de las bajas



prevalencias de resistencias (por ejemplo de cepas ESBL) que se hallan generalmente en cérvidos (Mateus-Vargas *et al.* 2017), éstos pueden integrarse en la cadena alimentaria humana como carne de caza, por lo que la vigilancia de las AMR resulta fundamental para prevenir reintroducciones de resistencias del MA al ser humano. Es de interés también la detección de cepas de *S. aureus* resistentes a metilicina con el mecanismo emergente (*mecC*) en el 16,9% de los ciervos de una granja semi-extensiva del Sur de España, destinados a su distribución en parques naturales (Gómez *et al.*, 2015).

Por último, otras especies pertenecientes a clases como reptiles, anfibios y peces silvestres han sido poco estudiadas. Algunos de estos taxones tienen una relevancia especial, por producir migraciones locales, y con ello diseminar resistencias de zonas agropecuarias a zonas más naturales. Este es el caso de las tortugas gigantes de las Galápagos (*Chelonoidis sp.*), que se alimentan de pastos con ganado y migran a zonas más naturales cada año. Al contrario que en otras áreas geográficas, no existe un modelo de ave que presente ese tipo de migración en el Archipiélago de las Galápagos, por lo que la tortuga gigante puede ser un buen modelo de dispersión de resistencias dentro de la isla. A pesar de ser considerada una de las zonas más prístinas del mundo, un 35,7% de las muestras analizadas de *Chelonoidis porteri* en la Isla de Santa Cruz presentaban microbiomas multiresistentes (Nieto-Claudin *et al.* 2019). Diferencias que son más marcadas cuando se comparan con otras islas deshabitadas, como con la población de tortugas del volcán Alcedo, lo cual nos demuestra una vez más cómo las actividades humanas aumentan la carga y diversidad de resistencias a AM (Nieto-Claudin *et al.* 2021).

Sin embargo, y como norma general, los trabajos de AMR en la fauna silvestre no toman en consideración variables como el nicho ecológico de cada especie, sus hábitos alimenticios o su potencial migratorio, por lo que las aso-

ciaciones que a menudo se sugieren no se dan en la naturaleza. Por tanto, es fundamental para los estudios de fuentes de exposición en fauna silvestre realizar una selección de los taxones modelo de estudio. Se propone las siguientes combinaciones:

1. Aguas: principalmente aves marinas (gaviotas) y anátidas. También, para medio marino contaminado (bahías y estuarios), poblaciones residentes de cetáceos.
2. Impacto urbano: especies sinantrópicas. Aves (palomas, gorriones, estorninos, gaviotas...). Mamíferos (roedores, principalmente).
3. Impacto ganadero (excretas): aves, mamíferos sinantrópicos (igual que en el apartado anterior) y ungulados silvestres (especialmente jabalí).
4. Impacto ganadero (carcasas): aves de hábitos carroñeros y mamíferos carnívoros.
5. Estudios comparativos internacionales: especies similares cosmopolitas (sinantrópicas: gaviotas, gorrión, paloma, rata) o especies que ocupen el mismo nicho ecológico.
6. Estudios de gradientes de antropización: especies generalistas, que ocupen ecosistemas con diferente grado de humanización.
7. Dispersión a distancia: animales migratorios, principalmente, aves.



## 6. Exposición potencial para humanos y animales





## 6. Exposición potencial para humanos y animales

### 6.1. Aguas

Desde el punto de vista microbiológico, la buena calidad de las aguas superficiales y subterráneas es indispensable para minimizar el riesgo de infecciones debido al uso (irrigación, actividades recreativas) o consumo de éstas. Como hemos visto, la descarga de efluentes derivados de las EDAR en las aguas superficiales tiene un efecto claro sobre su calidad microbiológica, tanto mayor cuanto más cercano es el punto de impacto. A nivel mundial, se ha estimado que el número de casos de gastroenteritis debidas a la ingesta accidental de enteropatógenos al llevar a cabo actividades recreativas en aguas contaminadas con aguas residual es de 120 millones (Shuval 2003). Si a esto le sumamos las infecciones respiratorias por inhalación de aerosoles durante el baño o la natación en aguas contaminadas (>50 millones (Shuval 2003; Mannocci *et al.* 2016), queda claro que el impacto es más que notable. Si bien la mayoría de estos casos tienen buen pronóstico, la presencia de microorganismos portadores de resistencias a antibióticos puede agravar el problema, comprometiendo la eficacia del tratamiento en caso de infección. De hecho, son diversos los estudios donde se ha demostrado la presencia de ARB en aguas utilizadas

---

**Se ha estimado que 120 millones de casos de gastroenteritis se deben a la ingesta accidental de enteropatógenos al realizar actividades recreativas en aguas contaminadas con aguas residuales**

---

con fines recreativos (playas, lagos, etc.) (Turgeon *et al.* 2012; Alouache *et al.*, 2012; Leonard *et al.* 2015, 2018; Fernandes *et al.* 2017). Por otra parte, y teniendo en cuenta que las aguas superficiales y los acuíferos son el principal recurso hídrico para la irrigación y para el abastecimiento de las plantas potabilizadoras, la presencia de ARB es un riesgo a tener en cuenta desde el punto de vista de la salud pública.

#### 6.1.1. Uso recreacional

Un estudio llevado a cabo en los ríos Tíber y Arrone (Italia) y sus correspondientes playas, estimó que el 11% de los bañistas que refirieron consumir accidentalmente un sorbo de agua ( $\approx$  21 mL) estuvieron expuestos a unas concentraciones de *E. coli* resistentes que oscilaban entre 0 y 72 UFC por sorbo mientras que el 33 % de bañistas que ingirieron una cantidad mayor (un trago,  $\approx$  33 mL) se expusieron a concentraciones entre 0,76 y 141 UFC por trago (O'Flaherty *et al.* 2019). Este mismo trabajo estimó que para que los efluentes vertidos al río causaran un deterioro de su calidad del agua suficiente para clasificarla como "mala", la concentración de *E. coli* resistentes en dichos efluentes tendría que ser de 2,45 y de 2,71 log UFC/mL para los ríos Arrone y Tíber, respectivamente (O'Flaherty *et al.* 2019). Aunque es evidente que esto depende del factor de dilución del río y, por tanto de su caudal, estos valores son muy parecidos a los obtenidos para coliformes fecales resistentes a amoxicilina, tetraciclina y ciprofloxacina en los efluentes estudiados en la provincia de Girona (Tabla A1). En todo caso, es difícil establecer una relación clara entre la exposición potencial a las bacterias resistentes y el riesgo real de sufrir una infección (por ejemplo, gastroenteritis) (Manaia 2017;



---

**Es difícil establecer una relación clara entre la exposición potencial a las bacterias resistentes y el riesgo real de sufrir una infección debido a la multitud de factores involucrados, tanto del patógeno como del individuo afectado**

---

O'Flaherty *et al.* 2019) debido a la multitud de factores involucrados, tanto del patógeno (especie, patovar, virulencia, dosis infectiva, tipo de resistencia, entre otros) como del individuo afectado (edad, estado físico, sistema inmunitario, enfermedades subyacentes, entre otros).

### 6.1.2. Riego

La utilización de agua subterránea para el riego de campos de cultivo es una práctica común en agricultura. Los acuíferos son susceptibles de contener una cantidad nada despreciable de ARB. Por otra parte, y debido a la escasez de agua, es cada vez más frecuente la utilización de agua regenerada para riego, sea de campos de cultivo o de parques urbanos. En este caso, es evidente que el riesgo de exposición dependerá en gran medida de la eficacia del tratamiento que se aplique en la regeneración del efluente secundario y, por tanto, en la eliminación de los patógenos y ARB que contenga dicho efluente. La mayoría de estudios llevados a cabo concluyen que la utilización de agua regenerada para el riego aumenta significativamente la presencia de ARG en el ecosistema receptor (Duffy *et al.* 2005; Fahrenfeld *et al.* 2013; Wang *et al.* 2014; Ben Said *et al.*, 2015; Pan y Chu 2018). No queda tan claro sin embargo el riesgo para la salud que suponen estas prácticas, tanto en lo que refiere al del consumo del producto resultante (ejemplo: frutas y hortalizas) como al de la inhalación de los aerosoles generados (ej.: riego por aspersión).

### 6.1.3. Agua potable

Tanto las aguas superficiales como las subterráneas son utilizadas para la obtención de agua potable previo tratamiento (principalmente filtración y desinfección) en una planta de potabilización que asegure una calidad óptima para el consumo humano. Es por tanto difícil de imaginar que puedan encontrarse ARB en la red de distribución y en la propia agua del grifo. Sin embargo esto no siempre es así. Ya en 1981 se detectaron bacterias resistentes a diferentes antibióticos (e incluso multiresistentes) en agua de consumo en Oregon (Armstrong *et al.* 1981). Estudios más recientes, han corroborado estos resultados y han mostrado que hay bacterias resistentes capaces de proliferar en las plantas de potabilización y que la cloración puede incluso aumentar su abundancia relativa (Zhang and Jiao 2007; Xi *et al.* 2009; Vaz-Moreira *et al.* 2011; Bai *et al.* 2015; Khan *et al.* 2016; Xu *et al.* 2016; Zhang *et al.* 2020b). Estos datos reflejan que no todos los tratamientos son efectivos tanto en lo que se refiere a la eliminación de microorganismos (sean o no patógenos potenciales) del agua, como en evitar su posterior proliferación en la red de distribución. O'Flaherty *et al.*, (2018) realizaron también una estimación del riesgo de exposición a *E. coli* resistente a antibióticos por consumo de agua potable, arrojando unos valores que oscilaron entre  $3,44 \times 10^{-7}$  y  $2,95 \times 10^{-1}$  UFC/día en función del tratamiento aplicado en la potabilizadora (O'Flaherty *et al.* 2018). De acuerdo con el

---

**Hay estudios que han corroborado que las bacterias resistentes pueden encontrarse en la red de distribución de agua potable, en el agua del grifo e incluso proliferar en las plantas de potabilización**

---



modelo desarrollado, el tratamiento que aseguraba una mayor reducción en el número de *E. coli* resistentes y, por tanto, el que aseguraba una menor exposición era la combinación de Coagulación/Floculación/Sedimentación + filtración por arena + desinfección por radiación ultravioleta (O'Flaherty et al. 2018).

## 6.2. Suelos

La exposición cuantitativamente más relevante de los suelos a antimicrobianos, ARB y ARGs, se produce a partir de la aplicación directa de estiércol/purines o lodos de depuradora en campos de cultivo. Este hecho tiene una especial relevancia, ya que estos contaminantes pueden integrarse en la cadena alimentaria, a través de los vegetales que se cultivan en dichos suelos. Muchas de las verdu-

---

**La resistencia a antimicrobianos es algo ubicuo y ancestral, pero la concentración, diversidad y evolución de los ARGs es mayor en los suelos más antropizados**

---

ras que se cultivan pueden ser ingeridas crudas o poco cocinadas, lo que facilitaría la incorporación en el consumidor de dichas resistencias. La escorrentía y la lixiviación pueden dar lugar a un gradiente de contaminación desde zonas más contaminadas. Por lo tanto, es de esperar encontrar un gradiente de contaminación desde la aplicación del lodo de depuradora o del estiércol/purín hacia zonas menos antropizadas.

Por otra parte, las comunidades microbianas de los suelos se consideran la fuente original de genes de resistencia a antimicrobianos (Van Goethem et al. 2018). Es decir, una presencia basal de ARG es posible en suelos no

impactados con antimicrobianos o cepas resistentes. Sin embargo, los suelos no antropizados poseen una menor concentración y variedad de ARGs que aquellos que han recibido enmiendas de origen ganadero (Jechalke et al. 2015). En ambientes aislados, como el permafrost del puente de Bering, de 30.000 años de antigüedad, se han detectado a baja concentración la presencia de ARG relacionados actualmente con actividades antropogénicas, como los de los grupos erm, qnr y bla (Tan et al. 2018). Por tanto, la resistencia a antimicrobianos es algo ubicuo y ancestral (D'Costa et al., 2006; Aminov, 2009; Allen et al., 2010), pero la concentración, diversidad y evolución de los ARGs es mayor en los suelos más antropizados.

## 6.3. Aire

El aire es un medio de dispersión de bacterias, tanto sensibles como resistentes a los antibióticos. Diversos trabajos han puesto de manifiesto la presencia de genes de resistencia a antibióticos y/o de bacterias resistentes en el aire, tanto del medio urbano (Li et al., 2018) como del entorno de explotaciones ganaderas (von Salviati et al., 2015) o de plantas depuradoras de aguas residuales (Zieliński et al., 2021). Es de importancia cuando los mecanismos de resistencia están relacionados con antibióticos que son de especial relevancia clínica. Por ejemplo, se ha detectado la presencia de cepas de *E. coli* portadoras de genes de beta-lactamasas de tipo ESBL o

---

**El aire como vehículo de diseminación de bacterias resistentes y de genes de resistencia debe ser tenido en cuenta y analizado**

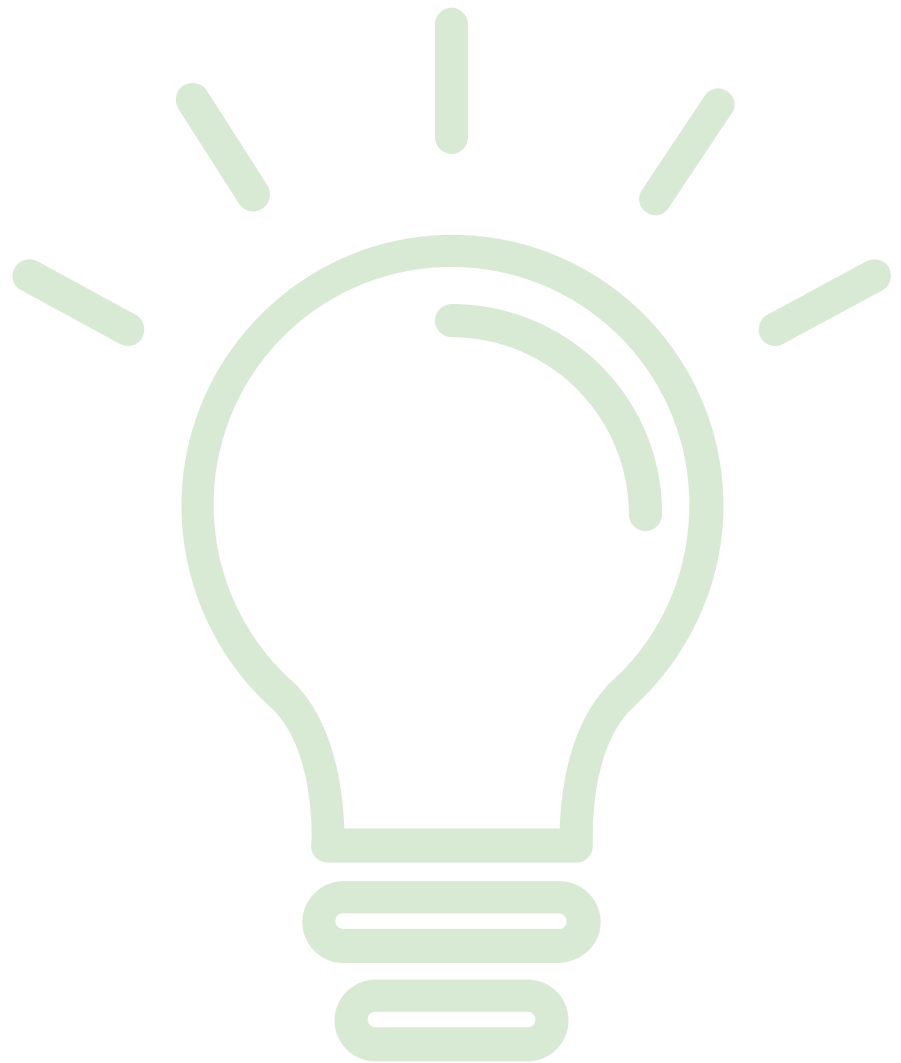
---



AmpC-plasmídicas en el aire tanto del interior (9,5%) como del exterior (6%) en 7 explotaciones porcinas en Alemania (von Salviati *et al.*, 2015); aunque la frecuencia de detección fue menor que la encontrada en purines en este estudio, es una vía de diseminación importante que hay que considerar y que afecta a mecanismos de resistencia de gran relevancia clínica. De hecho, se plantea la vía aérea como posible ruta de adquisición de estos microorganismos productores de ESBL en personal de explotaciones ganaderas (Dohmen *et al.*, 2017). Del mismo modo, es de interés la detección en aire de explotaciones ganaderas de cepas de *Enterococcus* y *Staphylococcus* con genes emergentes de resistencia a linezolid, como es el caso de *cfr*, *poxA* o *optrA* (Ruiz-Ripa *et al.*, 2020a, 2020b). Por otro lado, se ha detectado la presencia de SARM del linaje genético CC398 en el aire exterior de granjas granjas porcinas y de otras explotaciones ganaderas (Schulz *et al.*, 2012; Friese *et al.*, 2013).



## 7. Conclusiones







La actividad humana es una fuente de emisión de distintos determinantes de resistencias (genes, bacterias y antimicrobianos) al medioambiente. Estos determinantes se emiten desde fuentes industriales, urbanas y agrícolas y se dispersan al medioambiente siguiendo distintas rutas. La emisión de determinantes de resistencias desde fuentes antrópicas supone un enriquecimiento de la flora bacteriana ambiental con ARG. Su presencia en el medioambiente además puede amplificarse por la emisión de residuos de antimicrobianos que ejerzan una presión selectiva sobre las bacterias portadoras de dichos ARG. A través del medioambiente, los seres humanos y los animales resultan expuestos a determinantes de resistencias por distintas vías. Esta exposición puede dar lugar a una colonización y, en el peor de los casos, a una infección.

Como se puede observar a lo largo del presente informe, la salud humana, la salud animal y la salud medioambiental están intrínsecamente relacionadas formando Una Sola Salud. Es necesario dar este enfoque a cualquier plan de acción contra las resistencias a los antimicrobianos.

No obstante, antes de iniciar cualquier plan de acción, es preciso hacer una detallada caracte-

rización de las fuentes y rutas de emisión al medioambiente como punto de partida para futuras acciones en el marco del Plan Nacional de Resistencias de Antibióticos. Este informe cumple con ese objetivo y sería deseable que en el futuro se tratara de cuantificar la importancia relativa de las distintas rutas a fin de definir prioridades y medidas de mitigación. De manera análoga, la identificación de las vías de transmisión a seres humanos y animales es un primer paso fundamental antes de poder aproximarse a conocer el riesgo asociado a cada vía y por tanto definir con proporcionalidad potenciales medidas futuras.

Por último, hay que destacar que la elaboración de este informe supone un primer paso en la consecución del objetivo general de mejorar el conocimiento del papel del medioambiente en la transmisión y difusión de resistencias a antimicrobianos. Los resultados obtenidos en esta revisión no pueden verse como un esfuerzo aislado, sino como parte de una estrategia a largo plazo donde la información plasmada en este trabajo será empleada para orientar futuras acciones.



## 8. Anexo





**Tabla A.1.** Concentraciones promedio estimadas ( $\pm$  error estándar de la media) de Coliformes fecales (CF), Enterococos fecales (EF) y las fracciones resistentes a diferentes antibióticos en los efluentes vertidos por una EDAR urbana. AMX: Amoxicilina; TET: Tetraciclina; CIP: Ciprofloxacina; CFX: Cefotaxima. UFC: unidades formadoras de colonia<sup>1</sup>.

	Coliformes fecales					Enterococos fecale			
	CF	CF-AMX <sup>R</sup>	CF-TET <sup>R</sup>	CF-CIP <sup>R</sup>	CF-CFX <sup>R</sup>	EF	EF-AMX <sup>R</sup>	EF-TET <sup>R</sup>	EF-CIP <sup>R</sup>
Conc. (UFC/m <sup>3</sup> )	2,26x10 <sup>9</sup> $\pm$ 8,90x10 <sup>8</sup>	1,92x10 <sup>9</sup> $\pm$ 7,40x10 <sup>8</sup>	4,13x10 <sup>8</sup> $\pm$ 2,33x10 <sup>8</sup>	5,80x10 <sup>8</sup> $\pm$ 3,75x10 <sup>8</sup>	4,10x10 <sup>6</sup> $\pm$ 2,05x10 <sup>5</sup>	1,41x10 <sup>8</sup> $\pm$ 3,73x10 <sup>7</sup>	1,96x10 <sup>7</sup> $\pm$ 2,23x10 <sup>7</sup>	6,12x10 <sup>6</sup> $\pm$ 4,10x10 <sup>6</sup>	2,07x10 <sup>7</sup> $\pm$ 7,90x10 <sup>6</sup>
Conc. (UFC/d) <sup>a</sup>	9,04x10 <sup>13</sup> $\pm$ 3,56x10 <sup>13</sup>	7,69x10 <sup>13</sup> $\pm$ 2,96x10 <sup>13</sup>	1,65x10 <sup>13</sup> $\pm$ 9,31x10 <sup>12</sup>	2,32x10 <sup>13</sup> $\pm$ 1,50x10 <sup>13</sup>	1,64x10 <sup>11</sup> $\pm$ 8,20x10 <sup>9</sup>	5,66x10 <sup>12</sup> $\pm$ 1,49x10 <sup>12</sup>	7,84x10 <sup>11</sup> $\pm$ 1,63x10 <sup>11</sup>	2,45x10 <sup>11</sup> $\pm$ 1,64x10 <sup>11</sup>	8,29x10 <sup>11</sup> $\pm$ 3,16x10 <sup>11</sup>

<sup>a</sup> El volumen vertido promedio de la EDAR es de 40.000 m<sup>3</sup>/día (Agencia Catalana del Agua 2021b).

<sup>1</sup> Las concentraciones promedio se han calculado a partir de los recuentos de los indicadores mencionados realizados dentro del marco del proyecto europeo StARE (Stopping Antibiotic Resistance Evolution, EU Water JPI/0001/2013. Project JPIW2013-089-C02-02) y consistieron en cuatro muestreos (marzo y septiembre para el año 2016 y julio y septiembre para el año 2017).



**Tabla A.2.** Concentraciones estimadas de Coliformes fecales (CF) y Enterococos fecales (EF) y sus fracciones resistentes a antibióticos vertidas en nuestro país (a nivel nacional y por comunidades autónomas) de acuerdo con los caudales de efluentes de depuración<sup>2</sup> vertidos al ambiente en 2016 (Instituto Nacional de Estadística<sup>3</sup>). AMX: Amoxicilina; TET: Tetraciclina; CIP: Ciprofloxacina; CFX: Cefotaxima. UFC: unidades formadoras de colonia.

	Coliformes fecales						Enterococos fecales			
	Caudal (m <sup>3</sup> /d)	CF (UFC/d)	CF-AMX <sup>R</sup> (UFC/d)	CF-TET <sup>R</sup> (UFC/d)	CF-CIP <sup>R</sup> (UFC/d)	CF-CFX <sup>R</sup> (UFC/d)	EF (UFC/d)	EF-AMX <sup>R</sup> (UFC/d)	EF-TET <sup>R</sup> (UFC/d)	EF-CIP <sup>R</sup> (UFC/d)
<b>ESPAÑA</b>	<b>1,16x10<sup>7</sup></b>	<b>2,62x10<sup>16</sup></b>	<b>2,23 x10<sup>16</sup></b>	<b>4,79x10<sup>15</sup></b>	<b>6,72x10<sup>15</sup></b>	<b>4,76x10<sup>13</sup></b>	<b>1,64x10<sup>15</sup></b>	<b>2,27x10<sup>14</sup></b>	<b>7,09x10<sup>13</sup></b>	<b>2,40x10<sup>14</sup></b>
<i>Andalucía</i>	1,80x10 <sup>6</sup>	4,07x10 <sup>15</sup>	3,46x10 <sup>15</sup>	7,44x10 <sup>14</sup>	1,04x10 <sup>15</sup>	7,38x10 <sup>12</sup>	2,54x10 <sup>14</sup>	3,53x10 <sup>13</sup>	1,10x10 <sup>13</sup>	3,73x10 <sup>13</sup>
<i>Aragón</i>	5,22x10 <sup>5</sup>	1,18x10 <sup>15</sup>	1,00x10 <sup>15</sup>	2,16x10 <sup>14</sup>	3,03x10 <sup>14</sup>	2,14x10 <sup>12</sup>	7,38x10 <sup>13</sup>	1,02x10 <sup>13</sup>	3,19x10 <sup>12</sup>	1,08x10 <sup>13</sup>
<i>Asturias</i>	3,88x10 <sup>5</sup>	8,76x10 <sup>14</sup>	7,45x10 <sup>14</sup>	1,60x10 <sup>14</sup>	2,25x10 <sup>14</sup>	1,59x10 <sup>12</sup>	5,48x10 <sup>13</sup>	7,60x10 <sup>12</sup>	2,37x10 <sup>12</sup>	8,04x10 <sup>12</sup>
<i>Baleares</i>	2,10x10 <sup>5</sup>	4,74x10 <sup>14</sup>	4,03x10 <sup>14</sup>	8,67x10 <sup>13</sup>	1,22x10 <sup>14</sup>	8,60x10 <sup>11</sup>	2,97x10 <sup>13</sup>	4,11x10 <sup>12</sup>	1,28x10 <sup>12</sup>	4,35x10 <sup>12</sup>
<i>Canarias</i>	2,74x10 <sup>5</sup>	6,19x10 <sup>14</sup>	5,26x10 <sup>14</sup>	1,13x10 <sup>14</sup>	1,59x10 <sup>14</sup>	1,12x10 <sup>12</sup>	3,87x10 <sup>13</sup>	5,37x10 <sup>12</sup>	1,67x10 <sup>12</sup>	5,67x10 <sup>12</sup>
<i>Cantabria</i>	3,14x10 <sup>5</sup>	7,09x10 <sup>14</sup>	6,03x10 <sup>14</sup>	1,30x10 <sup>14</sup>	1,82x10 <sup>14</sup>	1,29x10 <sup>12</sup>	4,44x10 <sup>13</sup>	6,16x10 <sup>12</sup>	1,92x10 <sup>12</sup>	6,50x10 <sup>12</sup>
<i>Castilla y León</i>	1,02x10 <sup>6</sup>	2,30x10 <sup>15</sup>	1,95x10 <sup>15</sup>	4,20x10 <sup>14</sup>	5,89x10 <sup>14</sup>	4,17x10 <sup>12</sup>	1,44x10 <sup>14</sup>	1,99x10 <sup>13</sup>	6,22x10 <sup>12</sup>	2,11x10 <sup>13</sup>
<i>Castilla-La Mancha</i>	4,80x10 <sup>5</sup>	1,08x10 <sup>15</sup>	9,21x10 <sup>14</sup>	1,98x10 <sup>14</sup>	2,78x10 <sup>14</sup>	1,97x10 <sup>12</sup>	6,78x10 <sup>13</sup>	9,40x10 <sup>12</sup>	2,93x10 <sup>12</sup>	9,94x10 <sup>12</sup>
<i>Cataluña</i>	1,63x10 <sup>6</sup>	3,69x10 <sup>15</sup>	3,14x10 <sup>15</sup>	6,75x10 <sup>14</sup>	9,47x10 <sup>14</sup>	6,70x10 <sup>12</sup>	2,31x10 <sup>14</sup>	3,20x10 <sup>13</sup>	9,99x10 <sup>12</sup>	3,38x10 <sup>13</sup>



		Coliformes fecales					Enterococos fecales				
<i>Com. Valenciana</i>	6,05x10 <sup>5</sup>	1,37x10 <sup>15</sup>	1,16x10 <sup>15</sup>	2,50x10 <sup>14</sup>	3,51x10 <sup>14</sup>	2,48x10 <sup>12</sup>	8,56x10 <sup>13</sup>	1,19x10 <sup>13</sup>	3,70x10 <sup>12</sup>	1,25x10 <sup>13</sup>	
<i>Extremadura</i>	4,05x10 <sup>5</sup>	9,14x10 <sup>14</sup>	7,78x10 <sup>14</sup>	1,67x10 <sup>14</sup>	2,34x10 <sup>14</sup>	1,66x10 <sup>12</sup>	5,72x10 <sup>13</sup>	7,94x10 <sup>12</sup>	2,48x10 <sup>12</sup>	8,39x10 <sup>12</sup>	
<i>Galicia</i>	8,13x10 <sup>5</sup>	1,84x10 <sup>15</sup>	1,56x10 <sup>15</sup>	3,36x10 <sup>14</sup>	4,71x10 <sup>14</sup>	3,33x10 <sup>12</sup>	1,15x10 <sup>14</sup>	1,59x10 <sup>13</sup>	4,97x10 <sup>12</sup>	1,69x10 <sup>13</sup>	
<i>Madrid</i>	1,47x10 <sup>6</sup>	3,31x10 <sup>15</sup>	2,82x10 <sup>15</sup>	6,06x10 <sup>14</sup>	8,50x10 <sup>14</sup>	6,01x10 <sup>12</sup>	2,07x10 <sup>14</sup>	2,88x10 <sup>13</sup>	8,97x10 <sup>12</sup>	3,04x10 <sup>13</sup>	
<i>Murcia</i>	1,00x10 <sup>5</sup>	2,27x10 <sup>14</sup>	1,93x10 <sup>14</sup>	4,15x10 <sup>13</sup>	5,82x10 <sup>13</sup>	4,12x10 <sup>11</sup>	1,42x10 <sup>13</sup>	1,97x10 <sup>12</sup>	6,15x10 <sup>11</sup>	2,08x10 <sup>12</sup>	
<i>Navarra</i>	2,10x10 <sup>5</sup>	4,74x10 <sup>14</sup>	4,03x10 <sup>14</sup>	8,67x10 <sup>13</sup>	1,22x10 <sup>14</sup>	8,60x10 <sup>11</sup>	2,97x10 <sup>13</sup>	4,11x10 <sup>12</sup>	1,28x10 <sup>12</sup>	4,35x10 <sup>12</sup>	
<i>País Vasco</i>	1,17x10 <sup>6</sup>	2,64x10 <sup>15</sup>	2,25x10 <sup>15</sup>	4,83x10 <sup>14</sup>	6,78x10 <sup>14</sup>	4,80x10 <sup>12</sup>	1,65x10 <sup>14</sup>	2,29x10 <sup>13</sup>	7,15x10 <sup>12</sup>	2,42x10 <sup>13</sup>	
<i>La Rioja</i>	1,52x10 <sup>5</sup>	3,43x10 <sup>14</sup>	2,92x10 <sup>14</sup>	6,28x10 <sup>13</sup>	8,81x10 <sup>13</sup>	6,23x10 <sup>11</sup>	2,15x10 <sup>13</sup>	2,98x10 <sup>12</sup>	9,30x10 <sup>11</sup>	3,15x10 <sup>12</sup>	
<i>Ceuta y Melilla</i>	4,09x10 <sup>4</sup>	9,23x10 <sup>13</sup>	7,85x10 <sup>13</sup>	1,69x10 <sup>13</sup>	2,37x10 <sup>13</sup>	1,68x10 <sup>11</sup>	5,78x10 <sup>12</sup>	8,01x10 <sup>11</sup>	2,50x10 <sup>11</sup>	8,47x10 <sup>11</sup>	

<sup>2</sup> Los caudales vertidos se han obtenido a partir de los caudales de agua residual tratada después de restar los correspondientes al agua reciclada (datos para el año 2016 del Instituto Nacional de Estadística (INE).

<sup>3</sup> Instituto Nacional de Estadística (INE). Estadística sobre el suministro y saneamiento del agua. Serie 2000-2016. Recogida y tratamiento de las aguas residuales por comunidades y ciudades autónomas, tipo de indicador y periodo. (<https://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t26/p067/p01/serie/&file=01005.px>). Los datos disponibles más recientes (año 2016) son los que se han utilizado para el cálculo.



**Tabla A3.** Concentraciones estimadas de Coliformes fecales (CF), Enterococos fecales (EF) y sus fracciones resistentes a diferentes antibióticos en un sistema receptor modelo utilizando la fórmula y los factores de dilución (FD) desarrollados por Keller y colaboradores (Keller *et al.* 2014). Así, la concentración del indicador en el vertido se divide por el FD del sistema receptor. Para mejorar el pronóstico y corregir la variabilidad en los caudales se han utilizado para el cálculo los valores del FD en los percentiles 5, 50 y 95 correspondientes a nuestro país (Keller *et al.* 2014). AMX: Amoxicilina; TET: Tetraciclina; CIP: Ciprofloxacina; CFX: Cefotaxima. UFC: unidades formadoras de colonia.

Indicador	Concentración estimada (UFC/d)		
	P5 (1,78) <sup>a</sup>	P50 (25,9) <sup>a</sup>	P95 (200) <sup>a</sup>
CF	$1,47 \times 10^{16}$	$1,01 \times 10^{15}$	$1,31 \times 10^{14}$
CF-AMX <sup>R</sup>	$1,25 \times 10^{16}$	$8,60 \times 10^{14}$	$1,11 \times 10^{14}$
CF-TET <sup>R</sup>	$2,69 \times 10^{15}$	$1,85 \times 10^{14}$	$2,39 \times 10^{13}$
CF-CIP <sup>R</sup>	$3,78 \times 10^{15}$	$2,59 \times 10^{14}$	$3,35 \times 10^{13}$
CF-CFX <sup>R</sup>	$2,67 \times 10^{13}$	$1,83 \times 10^{12}$	$2,37 \times 10^{11}$
EF	$9,21 \times 10^{14}$	$6,33 \times 10^{13}$	$8,19 \times 10^{12}$
EF-AMX <sup>R</sup>	$1,28 \times 10^{14}$	$8,78 \times 10^{12}$	$1,14 \times 10^{12}$
EF-TET <sup>R</sup>	$3,99 \times 10^{13}$	$2,74 \times 10^{12}$	$3,54 \times 10^{11}$
EF-CIP <sup>R</sup>	$1,35 \times 10^{14}$	$9,27 \times 10^{12}$	$1,20 \times 10^{12}$

<sup>a</sup> Los factores de dilución para nuestro país en los percentiles indicados (valores entre paréntesis) se han obtenido de Keller *et al.* (2014).

**Tabla A4.** Lista de AM fabricados en España (Registro Unificado de Empresas de Sustancias Activas (RUESA), 2021).

Principio activo	Clase	Localidad	Provincia
Amoxicilina	Penicilinas	León	León
		Les Franqueses del Vallés	Barcelona
		Cuevas de Almanzora	Almería
Ampicilina	Penicilinas	León	León
		Les Franqueses del Vallés	Barcelona
Azitromicina	Macrólidos	Olérdola	Barcelona
		Alcalá de Henares	Madrid
Bencilpenicilina (potásica, procaína y benzatina)	Penicilinas	León	León
Besifloxacino	Cefalosporinas	Alcalá de Henares	Madrid
Cefadroxilo	Cefalosporinas	Santa Perpétua de Mogoda	Barcelona
Cefalexina	Cefalosporinas	Santa Perpétua de Mogoda	Barcelona



Principio activo	Clase	Localidad	Provincia
Cefprozilo	Cefalosporinas	Santa Perpétua de Mogoda	Barcelona
Cefradina	Cefalosporinas	Santa Perpétua de Mogoda	Barcelona
Ciprofloxacino	Fluoroquinolonas	Alcalá de Henares	Madrid
Claritromicina	Macrólidos	Olérdola	Barcelona
Cloxacilina	Penicilinas	Les Franqueses del Vallés	Barcelona
Eritromicina	Macrólidos	Aranjuez	Madrid
		Barcelona	Barcelona
		Rubí	Barcelona
Feneticilina	Penicilinas	León	León
Fenoximetilpenicilina	Penicilinas	Barcelona	Barcelona
Flucoxacilina	Penicilinas	Les Franqueses del Vallés	Barcelona
Fosfomicina	Derivados del ácido fosfónico	Olérdola	Barcelona
		Les Franqueses del Vallés	Barcelona
		Alcalá de Henares	Madrid
Levofloxacino	Fluoroquinolonas	Alcalá de henares	Madrid
Nafcilina	Penicilinas	León	León
Neomicina	Aminoglucósidos	Boecillo	Valladolid
Ofloxacino	Quinolonas	Sant Cugat del Vallés	Barcelona
Oxacilina	Penicilinas	Les Franqueses del Vallés	Barcelona
		León	León
Ozenoxacino	Quinolonas	Sant Cugat del Vallés	Barcelona
Penicilina G	Penicilinas	León	León
Penicilina Benzatina	Penicilinas	León	León
Sarafloxacino	Fluoroquinolonas	Alcalá de Henares	Madrid
Temocilina	Penicilinas	Les Franqueses del Vallés	Barcelona
Ticarcilina	Penicilinas	Llanera	Asturias
Tulatromicina	Macrólidos	Alhama de Murcia	Murcia
		Alcalá de henares	Madrid



- Aaen SM, Helgesen KO, Bakke MJ, Kaur K, Horsberg TE (2015) Drug resistance in sea lice: a threat to salmonid aquaculture. *Trends Parasitol* 31(2):72-81.
- Abe K, Nomura N, Suzuki S (2020) Biofilms: Hot spots of horizontal gene transfer (HGT) in aquatic environments, with a focus on a new HGT mechanism. *FEMS Microbiol Ecol* 96(5): f1aa031. DOI: 10.1093/femsec/f1aa031.
- Abreu R, Rodríguez-Alvarez C, Lecuona M, Castro B, González JC, Aguirre-Jaime A, Arias Á (2019) Increased antimicrobial resistance of MRSA strains isolated from pigs in Spain between 2009 and 2018. *Vet Sci* 6(2):38. doi: 10.3390/vetsci6020038.
- Aedo S, Ivanova L, Tomova A, Cabello F (2014) Plasmid-related quinolone resistance determinants in epidemic *Vibrio parahaemolyticus*, uropathogenic *Escherichia coli*, and marine bacteria from an aquaculture area in Chile. *Microb Ecol* 68:324–328.
- Agencia Catalana del Agua (2021a) Gestió dels fangs. <http://aca.gencat.cat/ca/laigua/gestio-del-cicle-de-laigua/gestio-de-fangs>.
- Agencia Catalana del Agua (2021b). Consulta de dades. <http://aca.gencat.cat/ca/laigua/consulta-de-dades/>
- Aguirre L, Vidal A, Seminati C, Tello M, Redondo N, Darwich L, Martín M (2020) Antimicrobial resistance profile and prevalence of extended-spectrum beta-lactamases (ESBL), AmpC beta-lactamases and colistin resistance (*mcr*) genes in *Escherichia coli* from swine between 1999 and 2018. *Porcine Health Manag* 6:8. doi: 10.1186/s40813-020-00146-2.
- Alcalá L, Alonso CA, Simon C, González-Esteban C, Oros J, Rezusta A, Ortega C, Torres C (2016) Wild birds, frequent carriers of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* of CTX-M and SHV-12 types. *Microb Ecol* 72(4):861-869. doi: 10.1007/s00248-015-0718-0.
- Allen HK, Donato J, Wang HH, Cloud-Hansen KA, Davies J, Handelsman J (2010) Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. *Nat Rev Microbiol* 8(4):251-259.
- Alouache S, Kada M, Messai Y, Estepa V, Torres C, Bakour R (2012) Antibiotic resistance and extended-spectrum beta-lactamases in isolated bacteria from seawater of Algiers beaches (Algeria). *Microbes Environ* 27(1):80-6. doi: 10.1264/jsme2.me11266.
- Aminov RI (2009) The role of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Environ Microbiol* 11(12):2970-88.
- AMR Industry Alliance (2020) Progress report. <https://www.amrindustryalliance.org/wp-content/uploads/2020/01/AMR-2020-Progress-Report.pdf>.
- Andrade L, Kelly M, Hynds P, Weatherill J, Majury A, O'Dwyer J (2020) Groundwater resources as a global reservoir for antimicrobial-resistant bacteria. *Water Res* 170:115360. doi: 10.1016/j.watres.2019.115360.
- Armstrong JL, Shigeno DS, Calomiris JJ, Seidler RJ (1981) Antibiotic-resistant bacteria in drinking water. *Appl Environ Microbiol* 42(2):277–283. doi:10.1128/aem.42.2.277-283.1981.

- Atterby C, Ramey AM, Hall GG, Jarhult J, Borjesson S, Bonnedahl J. 2016. Increased prevalence of antibiotic-resistant *E. coli* in gulls sampled in southcentral Alaska is associated with urban environments. *Infect Ecol Epidemiol* 6:1. doi: 10.3402/iee.v6.32334.
- Bachiri T, Bakour S, Lalaoui R, Belkebla N, Allouache M, Rolain JM, Touati A (2018) Occurrence of carbapenemase-producing enterobacteriaceae isolates in the wildlife: First report of OXA-48 in wild boars in Algeria. *Microb Drug Resist* 24:337-345. doi: 10.1089/mdr.2016.0323.
- Bai X, Ma X, Xu F, Li J, Zhang H, Xiao X (2015) The drinking water treatment process as a potential source of affecting the bacterial antibiotic resistance. *Sci Total Environ* 533:24–31.
- Balcázar JL, Subirats J, Borrego CM (2015) The role of biofilms as environmental reservoirs of antibiotic resistance. *Front Microbiol* 6:1–9.
- Bean TG, Bergstrom E, Thomas-Oates J, Wolff A, Bartl P, Eaton B, Boxall ABA (2016) Evaluation of a novel approach for reducing emissions of pharmaceuticals to the environment. *Environ Manag* 58:707-720. <https://doi.org/10.1007/s00267-016-0728-9>.
- Ben Said L, Jouini A, Klibi N, Dziri R, Alonso CA, Boudabous A, Ben Slama K, Torres C (2015) Detection of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae in vegetables, soil and water of the farm environment in Tunisia. *Int J Food Microbiol*. 203:86-92. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2015.02.023.
- Bengtsson-Palme J, Kristiansson E, Larsson DGJ (2018) Environmental factors influencing the development and spread of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev* 42:68–80.
- Bertelloni F, Cilia G, Bogi S, Ebani VV, Turini L, Nuvoloni R, Cerri D, Fratini F, Turchi B. (2020) Pathotypes and antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* isolated from Wild Boar (*Sus scrofa*) in Tuscany. *Animals* 10(4):744.
- BIO Intelligence Service (2013) Study on the environmental risks of medicinal products. Final Report prepared for Executive Agency for Health and Consumers. [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/environment/study\\_environment.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/environment/study_environment.pdf).
- Blanco G (2018) Supplementary feeding as a source of multiresistant *Salmonella* in endangered Egyptian vultures. *Transbound Emerg Dis* 65:806-816.
- Blanco-Pena K, Esperon F, Torres-Mejia AM, de la Torre A, de la Cruz E, Jimenez-Soto M (2017) Antimicrobial resistance genes in pigeons from public parks in Costa Rica. *Zoonoses Public Health* 64:e23-e30.
- Böhme L, Langer U, Böhme F (2005) Microbial biomass, enzyme activities and microbial community structure in two European long-term experiments. *Agric Ecosyst Environ* 109: 141–152
- Bonardi S, Cabassi CS, Longhi S, Pia F, Corradi M, Gilioli S, Scaltriti E (2018) Detection of Extended-Spectrum Beta-Lactamase producing *Escherichia coli* from mesenteric lymph nodes of wild boars (*Sus scrofa*). *Ital J Food Saf* 7(4):7707. doi: 10.4081/ijfs.2018.7707.
- Bondarczuk K, Markowicz A, Piotrowska-Seget Z (2016) The urgent need for risk assessment on the antibiotic resistance spread via sewage sludge land application. *Environ Int* 87:49–55.
- Bonnineau C, Guasch H, Proia L, Ricart M, Geiszinger A, Romaní AM, Sabater S (2010) Fluvial biofilms: A pertinent tool to assess -blockers toxicity. *Aquat Toxicol* 96:225–33. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2009.10.024>.
- Boy-Roura M, Mas-Pla J, Petrovic M, Gros M, Soler D, Brusi D, Menció A (2018) Towards the understanding of antibiotic occurrence and transport in groundwater: Findings from

the Baix Fluvià alluvial aquifer (NE Catalonia, Spain). *Sci Total Environ* 612:1387–406.

- Bozkurt F, Kaya S, Tekin R, Gulsun S, Deveci O, Dayan S, Hoşoglu S (2014) Analysis of antimicrobial consumption and cost in a teaching hospital. *J Infect Public Health* 7:161-169.
- Briñas L, Moreno MA, Zarazaga M, Porrero C, Sáenz Y, García M, Dominguez L, Torres C (2003) Detection of CMY-2, CTX-M-14, and SHV-12 Beta-Lactamases in *Escherichia coli* fecal-sample isolates from healthy chickens. *Antimicrob Agents Chemother* 47(6):2056-2058.
- Bu Q, Cao H, He X, Zhang H, Yu G (2020) Is disposal of unused pharmaceuticals as municipal solid waste by landfilling a good option? A case study in China. *Bull Environ Contam Toxicol* 105(5):784-789. doi: 10.1007/s00128-020-03006-5.
- Buelow E, Bayjanov JR, Majoor E, Willems RJ, Bonten MJ, Schmitt H, van Schaik W (2018) Limited influence of hospital wastewater on the microbiome and resistome of wastewater in a community sewerage system. *FEMS Microbiol Ecol* 94(7). doi: 10.1093/femsec/fiy087.
- Buelow E, Rico A, Gaschet M, Lourenco J, Kennedy SP, Wiest L, Ploy MC, Dagot, C (2020) Hospital discharges in urban sanitation systems: Long-term monitoring of wastewater resistome and microbiota in relationship to their eco-exposome. *Water Res* 171:100045.
- Cabello F, Godfrey H, Buschmann A, Dölz H (2016) Aquaculture as yet another environmental gateway to the development and globalisation of antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis* 16:e127–33.
- Cabezon O, Munoz-Gonzalez S, Colom-Cadena A, Perez-Simo M, Rosell R, Lavin S, Marco I, Fraile L, Martínez de la Riva P, Rodríguez F, Domínguez J, Ganges L (2017) African swine fever virus infection in classical swine fever subclinically infected wild boars. *BMC Vet Res* 13:227.
- Cacace D, Fatta-Kassinos D, Manaia CM, Cytryn E, Kreuzinger N, Rizzo L, Karaolia P, Schwartz T, Alexander J, Merlin C, Garelick H, Schmitt H, de Vries D, Schwermer CU, Meric S, Ozkal CB, Pons MN, Kneis D, Berendonk TU (2019) Antibiotic resistance genes in treated wastewater and in the receiving water bodies: A pan-European survey of urban settings. *Water Res* 162:320–330.
- Cáliz J, Subirats J, Triadó-Margarit X, Borrego CM, Casamayor EO (2021) Global dispersal and potential sources of antibiotic resistance genes in atmospheric remote depositions. *Enviado a Environment International*.
- Canton R, Loza E, Aznar J, Castillo FJ, Cercenado E, Fraile-Ribot PA, González-Romo F, López-Hontangas JL, Rodríguez-Lozano J, Suárez-Barrenechea AI, Tubau F, Díaz-Regañón J, López-Mendoza D (2019) Monitoring the antimicrobial susceptibility of gram-negative organisms involved in intraabdominal and urinary tract infections recovered during the smart study (Spain, 2016 and 2017). *Rev Esp Quimioter* 32(2):145-155.
- Carlier L, Baron M, Chamayou A, Couarraze G (2013) Greener pharmacy using solvent-free synthesis: Investigation of the mechanism in the case of dibenzophenazine. *Powder Technology* 240:41-47. doi:10.1016/j.powtec.2012.07.009ff. doi:10.1016/j.powtec.2012.07.009ff. fhal-01631584
- Castillo Meza L, Piotrowski P, Farnan J, Tasker TL, Xiong B, Weggler B, Murrell K, Dorman FL, Vanden Heuvel JP, Burgos WD (2020) Detection and removal of biologically active organic micropollutants from hospital wastewater. *Sci Total Environ* 700:134469. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.134469.
- Ceballos S, Aspiroz C, Ruiz-Ripa L, Reynaga E, Azcona-Gutiérrez JM, Rezusta A, Seral C, Antoñanzas F, Torres L, López C, López-Certero L, Cercenado E, Zarazaga M, Torres C (2019) Epidemiology of MRSA CC398 in hos-

- pitals located in Spanish regions with different pig-farming densities: a multicentre study. Study Group of clinical LA-MRSA. *J Antimicrob Chemother.* 74(8):2157-2161. doi: 10.1093/jac/dkz180.
- Cevidanes A, Esperon F, Di Cataldo S, Neves E, Sallaberry-Pincheira N, Millan J (2020) Antimicrobial resistance genes in andean foxes inhabiting anthropized landscapes in central Chile. *Sci Total Environ* 724:138247.
  - Chen CQ, Zheng L, Zhou JL, Zhao H (2017) Persistence and risk of antibiotic residues and antibiotic resistance genes in major mariculture sites in Southeast China. *Sci Total Environ* 580:1175–84.
  - Chen S, Zhao S, White DG, Schroeder CM, Lu, R, Yang H, McDermott PF, Ayers S, Meng J (2004) Characterization of Multiple-Antimicrobial-Resistant *Salmonella* Serovars Isolated from Retail Meats. *Appl Environ Microbiol* 70, 1-7. doi: 10.1128/AEM.70.1.1-7.
  - Cheng W, Chen H, Su C, Yan S (2013) Abundance and Persistence of Antibiotic Resistance Genes in Livestock Farms: A Comprehensive Investigation in Eastern China. *Environment International* 61, 1-7.
  - Collignon PJ, Conly JM, Andremont A, McEwen SA, Aidara-Kane A, World Health Organization Advisory Group, Bogotá Meeting on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (WHO-AGISAR), Agerso Y, Andremont A, Collignon P, Conly J, Dang Ninh T, Donado-Godoy P, Fedorka-Cray P, Fernandez H, Galas M, Irwin R, Karp B, Matar G, McDermott P, McEwen S, Mitema E, Reid-Smith R, Scott HM, Singh R, DeWaal CS, Stelling J, Toleman M, Watanabe H, Woo GJ (2016) World health organization ranking of antimicrobials according to their importance in human medicine: A critical step for developing risk management strategies to control antimicrobial resistance from food animal production. *Clin Infect Dis* 63:1087-1093. doi: 10.1093/cid/ciw475.
  - Commission of the European Communities (1994) Amending Annexes I, II, III and IV of Council Regulation No. 2377/90 Laying down a Community Procedure for the Establishment of Maximum Residue Limits of Veterinary Medicinal Products in Foodstuffs of Animal Origin. *Official Journal of the European Communities* 156: 6-7.
  - Constable DJC, Jimenez-Gonzalez C, Henderson RK (2007) Perspective on Solvent Use in the Pharmaceutical Industry. *Organic Process Research & Development* 11(11):133-137 DOI:10.1021/op060170h
  - Costa D, Poeta P, Saenz Y, Vinue L, Rojo-Bezazares B, Jouini A, Zarazaga M, Rodrigues J, Torres C (2006) Detection of *Escherichia coli* harbouring Extended-Spectrum Beta-Lactamases of the CTX-M, TEM and SHV classes in faecal samples of wild animals in Portugal. *J Antimicrob Chemother* 58:1311-1312. doi: 10.1093/jac/dkl415.
  - Coyne R, Smith P, Moriarty C (2001) The fate of oxytetracycline in the marine environment of a salmon cage farm. *Mar Environ Health Ser* 3:1–24.
  - Davies J, Davies D (2010) Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* 74:417–33.
  - Davies J, Spiegelman GB, Yim G (2006) The world of subinhibitory antibiotic concentrations. *Curr Opin Microbiol* 9:445–53.
  - D’Costa VM, McGrann KM, Hughes DW, Wright GD (2006) Sampling the antibiotic resistome. *Science* 311(5759):374-7.
  - Decisión de la Comisión 2005/303/EC (2005) Commission Decision of 31 March 2005 concerning the non-inclusion of cresylic acid, dichlorophen, imazamethabenz, kasugamycin and polyoxin in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing these substances (notified under document number C(2005) 975).

- Desvars-Larrive A, Ruppitsch W, Lepuschitz S, Szostak MP, Spergser J, Feßler AT, Schwarz S, Monecke S, Ehricht R, Walzer C, Loncaric I (2019) Urban brown rats (*Rattus norvegicus*) as possible source of multi-drug-resistant Enterobacteriaceae and meti-cillin-resistant *Staphylococcus* spp., Vienna, Austria, 2016 and 2017. Euro Surveill 24(32):1900149. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.32.
- Directiva 86/278/CEE (1986) Directiva 86/278/CEE del Consejo de 12 de junio de 1986 relativa a la protección del medio ambiente y, en particular, de los suelos, en la utilización de los lodos de depuradora en agricultura. OJ L 181 4.7.1986, p. 6.
- Dohmen W, Schmitt H, Bonten M, Heederik D. 2017 Air exposure as a possible route for ESBL in pig farmers. Environ Res 155: 359-364.
- Dolejska M, Senk D, Cizek A, Rybarikova J, Sychra O, Literak I (2008) Antimicrobial resistant *Escherichia coli* isolates in cattle and house sparrows on two Czech dairy farms. Res Vet Sci 85:491-494.
- Duffy EA, Lucia LM, Kells JM, Castillo A, Pillai SD, Acuff GR (2005) Concentrations of *Escherichia coli* and Genetic Diversity and antibiotic resistance profiling of *Salmonella* isolated from irrigation water, packing shed equipment, and fresh produce in Texas. J Food Prot 68:70–9.
- ECDC 2020. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA – Annual Epidemiological Report 2019. Stockholm.
- Ecker DJ, Sampath R, Blyn LB, Eshoo MW, Ivy C, Ecker JA, Libby B, Samant V, Sannes-Lowery KA, Melton RE, Russell K, Freed N, Barrozo C, Wu J, Rudnick K, Desai A, Moradi E, Knize DJ, Robbins DW, Hannis JC, Harrell PM, Massire C, Hall TA, Jiang Y, Ranken R, Drader JJ, White N, McNeil JA, Crooke ST, Hofstadler SA (2005) Rapid identification and strain-typing of respiratory pathogens for epidemic surveillance. Proc Natl Acad Sci U S A 102:8012–7. doi: 10.1073/pnas.0409920102.
- EFSA (2021) EFSA BIOHAZ Panel (EFSA Panel on Biological Hazards), Koutsoumanis K, Allende A, Alvarez-Ordóñez A, Bolton D, Bover-Cid S, Chemaly M, Davies R, De Cesare A, Herman L, Hilbert F, Lindqvist R, Nauta M, Ru G, Simmons M, Skandamis P, Suffredini E, Arguello H, Berendonk T, Cavaco LM, Gaze W, Schmitt H, Topp E, Guerra B, Liebana E, Stella P and Peixe L. Role played by the environment in the emergence and spread of antimicrobial resistance (AMR) through the food chain. EFSA Journal 2021;19(6):6651, 188 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6651>.
- EMA 2020. European Medicines Agency. European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption. ‘Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2018’. EMA/24309/2020.
- Esperón F, Sacristán C, Carballo M, Torre A (2018) Antimicrobial Resistance Genes in Animal Manure, Manure-Amended and Nonanthropogenically Impacted Soils in Spain. Adv Biosci Biotechnol 9, 469-480. doi: 10.4236/abb.2018.99032.
- Ewbank AC, Esperón F, Sacristán C, Sacristán I, Neves E, Costa-Silva S, Antonelli M, Rocha Lorenço J, Kolesnikovas CKM, Catão-Dias JL (2021) Occurrence and Quantification of Antimicrobial Resistance Genes in the Gastrointestinal Microbiome of Two Wild Seabird Species With Contrasting Behaviors. Front Vet Sci. 22;8:651781.
- Fahrenfeld N, Ma Y, O’Brien M, Pruden A (2013) Reclaimed water as a reservoir of antibiotic resistance genes: Distribution system and irrigation implications. Front Microbiol 4:130. doi: 10.3389/fmicb.2013.00130.
- Fang T, Wang H, Cui Q, Rogers M, Dong P (2018) Diversity of potential antibiotic-resis-



- tant bacterial pathogens and the effect of suspended particles on the spread of antibiotic resistance in urban recreational water. *Water Res* 145:541–51.
- FAO (2020a) FAO Fisheries and Aquaculture Department (online). Fishery and aquaculture statistics. Global capture production 1950–2018 (FishstatJ).
  - FAO (2020b) FAO Fisheries and Aquaculture Department (online). Fishery and aquaculture statistics. Global aquaculture production 1950–2018 (FishstatJ).
  - FEDIAF (2020) Facts and figures 2020. European Overview. [https://drive.google.com/file/d/1ER8F1E3gwX2g3TI5aGpxPziCuyOj-1p\\_/view](https://drive.google.com/file/d/1ER8F1E3gwX2g3TI5aGpxPziCuyOj-1p_/view).
  - Fernandes MR, Sellera FP, Esposito F, Sabino CP, Cerdeira L, Lincopan N (2017) Colistin-Resistant mcr-1-Positive *Escherichia coli* on Public Beaches, an Infectious Threat Emerging in Recreational Waters. *Antimicrob Agents Chemother* 61(7):e00234-17. doi: 10.1128/AAC.00234-17.
  - Forsberg KJ, Reyes A, Wang B, Selleck EM, Sommer MO, Dantas G (2012) The Shared Antibiotic Resistome of Soil Bacteria and Human Pathogens. *Science* 337:1107–1111. doi: 10.1126/science.1220761.
  - Friese A, Schulz J, Zimmermann K, Tenhagen BA, Fetsch A, Hartung J, Rösler U (2013) Occurrence of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in turkey and broiler barns and contamination of air and soil surfaces in their vicinity. *Appl Environ Microbiol* 79(8):2759-66. doi: 10.1128/AEM.03939-12.
  - Fuentes-Castillo D, Esposito F, Cardoso B, Dalazen G, Moura Q, Fuga B, Fontana H, Cerdeira L, Dropa M, Rottmann J, González-Acuña D, Catão-Dias JL, Lincopan N (2020) Genomic data reveal international lineages of critical priority *Escherichia coli* harbouring wide resistome in Andean condors (*Vultur gryphus* Linnaeus, 1758). *Mol Ecol* 29(10):1919-1935.
  - Furness LE, Campbell A, Zhang L, Gaze WH, McDonald RA (2017) Wild small mammals as sentinels for the environmental transmission of antimicrobial resistance. *Environ Res* 154:28-34.
  - Furushita M, Shiba T, Maeda T, Yahata M, Kaneoka A, Takahashi Y, Torii K, Hasegawa T, Ohta M (2003) Similarity of tetracycline resistance genes isolated from fish farm bacteria to those from clinical isolates. *Appl Environ Microbiol* 69:5336–5342.
  - Gao M, Qiu T, Sun Y, Wang X (2018) The abundance and diversity of antibiotic resistance genes in the atmospheric environment of composting plants. *Environ Int* 116:229–238.
  - Garcia V, Garcia-Menino I, Mora A, Flament-Simon SC, Diaz-Jimenez D, Blanco JE, Alonso MP, Blanco J (2018) Co-occurrence of mcr-1, mcr-4 and mcr-5 genes in multi-drug-resistant ST10 Enterotoxigenic and Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in Spain (2006-2017). *Int J Antimicrob Agents* 52:104-108.
  - Gaviria-Figueroa A, Preisner EC, Hoque S, Feigley CE, Norman RS (2019) Emission and dispersal of antibiotic resistance genes through bioaerosols generated during the treatment of municipal sewage. *Sci Total Environ* 686:402–12.
  - Ge J, Zhong XS, Xiong YQ, Qiu M, Huo ST, Chen XJ, Chen Q (2019) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among urban rodents, house shrews, and patients in Guangzhou, Southern China. *BMC Vet Res* 15(1):260.
  - Gillings MR, Gaze WH, Pruden A, Smalla K, Tiedje JM, Zhu YG (2015) Using the class 1 integron-integrase gene as a proxy for anthropogenic pollution. *ISME J* 9:1269–1279.

- Gómez P, Lozano C, Camacho MC, Lima-Barbero JF, Hernández JM, Zarazaga M, Höfle Ú, Torres C. (2016) Detection of MRSA ST3061-t843-*mecC* and ST398-t011-*mecA* in White Stork nestlings exposed to human residues. *J Antimicrob Chemother.* 71(1):53-7. doi: 10.1093/jac/dkv314. Epub 2015 Oct 21.
- Gómez P, Lozano C, González-Barrio D, Zarazaga M, Ruiz-Fons F, Torres C (2015) High prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carrying the *mecC* gene in a semi-extensive red deer (*Cervus elaphus hispanicus*) farm in Southern Spain. *Vet Microbiol* 177(3-4):326-31. doi: 10.1016/j.vetmic.2015.03.029.
- Gonçalves A, Igrejas G, Radhouani H, Estepa V, Alcaide E, Zorrilla I, Serra R, Torres C, Poeta P (2012) Detection of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-producing *Escherichia coli* isolates in faecal samples of Iberian lynx. *Lett Appl Microbiol* 54:73-77.
- Guenther S, Aschenbrenner K, Stamm I, Bethe A, Semmler T, Stubbe A, Stubbe M, Batsajkhan N, Glupczynski Y, Wieler LH, Ewers C (2012) Comparable high rates of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in birds of prey from Germany and Mongolia. *PLoS One* 7:e53039.
- Guenther S, Grobbel M, Lübke-Becker A, Goedecke A, Friedrich ND, Wieler LH, Ewers C (2010) Antimicrobial resistance profiles of *Escherichia coli* from common European wild bird species. *Vet Microbiol* 144:219-225.
- Gullberg E, Albrecht LM, Karlsson C, Sandegren L, Andersson DI (2014) Selection of a Multidrug Resistance Plasmid by Sublethal Levels of Antibiotics and Heavy Metals. *mBio* 5:19-23.
- Gullberg E, Cao S, Berg OG, Ilbäck C, Sandegren L, Hughes D, Andersson DI (2011) Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. *PLoS Pathog* 7:1-9.
- Handrova L, Kmet V (2019) Antibiotic resistance and virulence factors of *Escherichia coli* from Eagles and Goshawks. *J Environ Sci Health B* 54:605-614.
- Hasan B, Laurell K, Rakib MM, Ahlstedt E, Hernandez J, Caceres M, Järhult JD (2016) Fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamases in healthy humans, poultry, and wild birds in León, Nicaragua-A shared pool of blaCTX-M genes and possible interspecies clonal spread of extended-spectrum beta-lactamases-producing *Escherichia coli*. *Microb Drug Resist* 22:682-687.
- Hathcock T, Poudel A, Kang Y, Butaye P, Raiford D, Mobley T, Wang C, Bellah J (2019) Multidrug-resistant *Escherichia coli* and tetracycline-resistant *Enterococcus faecalis* in wild raptors of Alabama and Georgia, USA. *J Wildl Dis* 55:482-487.
- Hecker MT, Aron DC, Patel NP, Lehmann MK, Donskey CJ (2003) Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: Current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity. *Arch Intern Med* 163:972-978.
- Hernandez J, Johansson A, Stedt J, Bengtsson S, Porczak A, Granholm S, González-Acuña D, Olsen B, Bonnedahl J, Drobni M (2013) Characterization and comparison of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) resistance genotypes and population structure of *Escherichia coli* isolated from franklin's gulls (*Leucophaeus pipixcan*) and humans in Chile. *PLoS One* 8(9):e76150.
- Hervàs A, Camarero L, Reche I, Casamayor EO (2009) Viability and potential for immigration of airborne bacteria from Africa that reach high mountain lakes in Europe. *Env Microbiol* 11:1612-23.
- Hervas A, Casamayor EO (2009). High similarity between bacterioneuston and airborne bacterial community compositions in a high mountain lake area. *FEMS Microbiol Ecol* 67:219-28.
- Heuer H, Schmitt H, Smalla K (2011) Antibiotic resistance gene spread due to manure



- application on agricultural fields. *Curr Opin Microbiol* 14:236–43.
- Hocquet D, Muller A, Bertrand X (2016) What happens in hospitals does not stay in hospitals: Antibiotic-resistant bacteria in hospital wastewater systems. *J Hosp Infect* 93:395-402.
  - Höfle U, Jose Gonzalez-Lopez J, Camacho MC, Solà-Ginés M, Moreno-Mingorance A, Manuel Hernández J, De La Puente J, Pineda-Pampliega J, Aguirre JI, Torres-Medina F, Ramis A, Majó N, Blas J and Migura-Garcia L (2020) Foraging at Solid Urban Waste Disposal Sites as Risk Factor for Cephalosporin and Colistin Resistant *Escherichia coli* Carriage in White Storks (*Ciconia ciconia*). *Front. Microbiol.* 11:1397. doi: 10.3389/fmicb.2020.01397
  - Hu Y, Gao GF, Zhu B (2017) The antibiotic resistome: gene flow in environments, animals and human beings. *Front. Med.* 11, 161–168 (2017). <https://doi.org/10.1007/s11684-017-0531-x>.
  - Hu Z, Chen W, Guo G, Dong C, Shen Y, Qin S, Chen L, Zhang W (2021) An *Escherichia coli* isolate from hospital sewage carries blaNDM-1 and blaOXA-10. *Arch Microbiol* 203(7):4427-4432. doi: 10.1007/s00203-021-02431-2.
  - Humeniuk C, Arlet G, Gautier V, Grimont P, Labia R, Philippon A (2002)  $\beta$ -lactamases of *Kluyvera ascorbata*, probable progenitors of some plasmid-encoded CTX-M types. *Antimicrob Agents Chemother* 46:3045–9.
  - Hutinel M, Fick J, Larsson DGJ, Flach CF (2021) Investigating the effects of municipal and hospital wastewaters on horizontal gene transfer. *Environ Pollut* 1;276:116733.
  - Jardine CM, Janecko N, Allan M, Boerlin P, Chalmers G, Kozak G, McEwen SA, Reid-Smith RJ (2012) Antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolates from raccoons (*Procyon lotor*) in Southern Ontario, Canada. *Appl Environ Microbiol* 78:3873-3879.
  - Jechalke S, Broszat M, Lang F, Siebe C, Smaila K, Grohmann E (2015) Effects of 100 years wastewater irrigation on resistance genes, class 1 integrons and IncP-1 plasmids in Mexican soil. *Front Microbiol* 6:163.
  - JIACRA (2018) Informe JIACRA España. Primer análisis integrado del consume de antibióticos y su relación con la aparición de resistencia. Plan Nacional Resistencia Antibióticos.
  - Jobbins SE, Alexander KA (2015) From whence they came--antibiotic-resistant *Escherichia coli* in African wildlife. *J Wildl Dis* 51:811-820.
  - Kaba HEJ, Kuhlmann E, Scheithauer S (2020) Thinking outside the box: Association of antimicrobial resistance with climate warming in Europe – A 30 country observational study. *Int J Hyg Environ Health* 223:151–8.
  - Kahle M, Stamm C (2007) Sorption of the veterinary antimicrobial sulfathiazole to organic materials of different origin. *Environ Sci Technol* 41 1, 132-8.
  - Karkman A, Pärnänen K, Larsson DGJ (2019) Fecal pollution can explain antibiotic resistance gene abundances in anthropogenically impacted environments. *Nat Commun* 10:1–8.
  - Keller VDJ, Williams RJ, Lofthouse C, Johnson AC (2014) Worldwide estimation of river concentrations of any chemical originating from sewage-treatment plants using dilution factors. *Environ Toxicol Chem* 33:447–452.
  - Kellogg CA, Griffin DW (2006) Aerobiology and the global transport of desert dust. *Trends Ecol Evol* 21:638–44.
  - Kerry J, Coyne R, Gilroy D, Hiney M, Smith P (1996) Spatial distribution of oxytetracycline and elevated frequencies of oxytetracycline resistance in sediments beneath a marine salmon farm following oxytetracycline therapy. *Aquaculture* 145:31–39.

- Khan S, Knapp CW, Beattie TK (2016) Antibiotic resistant bacteria found in municipal drinking water. *Environ Process* 3:541–552.
- King P, Pham LK, Waltz S, Sphar D, Yamamoto RT, Conrad D, Taplitz R, Torriani F, Forsyth RA (2016) Longitudinal metagenomic analysis of hospital air identifies clinically relevant microbes. *PLoS One* 11:1–14.
- Kizny Gordon AE, Mathers AJ, Cheong EYL, Gottlieb T, Kotay S, Walker AS, Peto TEA, Crook DW, Stoesser N (2017) The hospital water environment as a reservoir for carbapenem-resistant organisms causing hospital-acquired infections-A systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 64:1435-1444.
- Korzeniewska E (2011) Emission of bacteria and fungi in the air from wastewater treatment plants - A review. *Front Biosci* S3:393–407.
- Korzeniewska E, Filipkowska Z, Gotkowska-Płachta A, Janczukowicz W, Dixon B, Czułowska M (2009) Determination of emitted airborne microorganisms from a BIO-PAK wastewater treatment plant. *Water Res* 43:2841–2851.
- Korzeniewska E, Harnisz M (2012) Culture-dependent and culture-independent methods in evaluation of emission of Enterobacteriaceae from sewage to the air and surface water. *Water Air Soil Pollut* 223:4039–46.
- Korzeniewska E, Korzeniewska A, Harnisz M (2013) Antibiotic resistant *Escherichia coli* in hospital and municipal sewage and their emission to the environment. *Ecotoxicol Environ Saf* 91:96–102.
- Kozak GK, Boerlin P, Janecko N, Reid-Smith RJ, Jardine C (2009) Antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolates from swine and wild small mammals in the proximity of swine farms and in natural environments in Ontario, Canada. *Appl Environ Microbiol* 75:559-566.
- Kreuzig R, Höltge S. Investigations on the fate of sulfadiazine in manured soil: laboratory experiments and test plot studies. *Environ Toxicol Chem.* 24(4):771-6. doi:10.1897/03-582r.1. PMID: 15839548.
- Kumar K, Gupta SC, Chander Y, Singh AK (2005) Antibiotic use in agriculture and its impact on the terrestrial environment, in: *Advances in Agronomy*. Academic Press, pp. 1–54.
- LaPara TM, Burch TR, McNamara PJ, Tan DT, Yan M, Eichmiller JJ (2011) Tertiary-treated municipal wastewater is a significant point-source of antibiotic resistance genes into Duluth-Superior Harbor. *Environ Sci Technol* 45:9543–9.
- Larsson DGJ (2014) Pollution from drug manufacturing: review and perspectives. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 369(1656):20130571. doi: 10.1098/rstb.2013.0571.
- Larsson DGJ, Andreumont A, Bengtsson-Palme J, Brandt KK, de Roda Husman AM, Fagerstedt P, Fick J, Flach CF, Gaze WH, Kuroda M, Kvint K, Laxminarayan R, Manaia CM, Nielsen KM, Plant L, Ploy MC, Segovia C, Simonet P, Smalla K, Snape J, Topp E, van Hengel AJ, Verner-Jeffreys DW, Virta MPJ, Wellington EM, Wernersson AS (2018) Critical knowledge gaps and research needs related to the environmental dimensions of antibiotic resistance. *Environ Int* 117:132-138.
- Leal JF, Neves MGPMS, Santos EBH, Esteves VI (2018) Use of formalin in intensive aquaculture: properties, application and effects on fish and water quality. *Rev Aquac* 10(2):281–295. <https://doi.org/10.1111/raq.12160>.
- Lehmann K, Bell T, Bowes MJ, Amos GCA, Gaze WH, Wellington EMH, Singer AC (2016) Trace levels of sewage effluent are sufficient to increase class 1 integron prevalence in freshwater biofilms without changing the core community. *Water Res* 106:163–70.

- Lekshmi M, Ammini P, Kumar S, Varela MF (2017) The food production environment and the development of antimicrobial resistance in human pathogens of animal origin. *Microorganisms* 5(1):11. doi: 10.3390/microorganisms5010011.
- Leonard AF, Zhang L, Balfour AJ, Garside R, Gaze WH (2015) Human recreational exposure to antibiotic resistant bacteria in coastal bathing waters. *Environ Int* 82:92–100.
- Leonard AFC, Zhang L, Balfour AJ, Garside R, Hawkey PM, Murray AK, Ukoumunne OC, Gaze WH (2018) 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* 2018;114:326–33.
- Li J, Cao J, Zhu YG, Chen QL, Shen F, Wu Y, Xu S, Fan H, Da G, Huang RJ, Wang J, de Jesus AL, Morawska L, Chan CK, Peccia J, Yao M (2018) Global Survey of Antibiotic Resistance Genes in Air. *Environ Sci Technol*. 52(19):10975-10984. doi: 10.1021/acs.est.8b02204.
- Lienert J, Bürki T, Escher BI (2007) Reducing micropollutants with source control: substance flow analysis of 212 pharmaceuticals in faeces and urine. *Water Sci Technol* 56(5):87-96. doi: 10.2166/wst.2007.560. PMID: 17881841.
- Literak I, Dolejska M, Rybarikova J, Cizek A, Strejckova P, Vyskocilova M, Friedman M, Klimes J (2009) Highly variable patterns of antimicrobial resistance in commensal *Escherichia coli* isolates from pigs, sympatric rodents, and flies. *Microb Drug Resist* 15:229-237.
- Lozano C, Aspiroz C, Ara M, Gómez-Sanz E, Zarazaga M, Torres C (2011) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ST398 in a farmer with skin lesions and in pigs of his farm: clonal relationship and detection of *lnu(A)* gene. *Clin Microbiol Infect*. 17(6):923-7. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03437.x.
- Lozano C, Gonzalez-Barrio D, Camacho MC, Lima-Barbero JF, de la Puente J, Höfle U, Torres C (2016) Characterization of fecal vancomycin-resistant enterococci with acquired and intrinsic resistance mechanisms in wild animals, Spain. *Microb Ecol* 72:813-820.
- Lozano C, González-Barrio D, García JT, Ceballos S, Olea PP, Ruiz-Fons F, Torres C (2015) Detection of vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* ST6-*vanB2* and *E. faecium* ST915-*vanA* in faecal samples of wild *Rattus rattus* in Spain. *Vet Microbiol*. 177(1-2):168-74. doi: 10.1016/j.vetmic.2015.02.025.
- Lulijwa R, Rupia EJ, Alfaro AC (2019) Antibiotic use in aquaculture, policies and regulation, health and environmental risks: a review of the top 15 major producers. *Reviews in Aquaculture*. 12. 10.1111/raq.12344.
- MacFadden DR, McGough SF, Fisman D, Santillana M, Brownstein JS (2018) Antibiotic resistance increases with local temperature. *Nat Clim Chang* 8:510–4.
- Mama OM, Ruiz-Ripa L, Fernández-Fernández R, González-Barrio D, Ruiz-Fons JF, Torres C (2019) High frequency of coagulase-positive staphylococci carriage in healthy wild boar with detection of MRSA of lineage ST398-t011. *FEMS Microbiol Lett*. 366(4):fny292. doi: 10.1093/femsle/fny292.
- Manaia CM (2017) Assessing the Risk of Antibiotic Resistance Transmission from the Environment to Humans: Non-Direct Proportionality between Abundance and Risk. *Trends Microbiol* 25:173–81.
- Manaia CM, Macedo G, Fatta-Kassinou D, Nunes OC (2016) Antibiotic resistance in urban aquatic environments: can it be controlled? *Appl Microbiol Biotechnol* 100:1543–57.

- Mannocci A, La Torre G, Spagnoli A, Solimini AG, Palazzo C, De Giusti M. (2016) Is swimming in recreational water associated with the occurrence of respiratory illness? A systematic review and meta-analysis. *J Water Health* 14:590–9.
- Martins WMBS, Narciso AC, Cayô R, Santos SV, Fehlberg LCC, Ramos PL, da Cruz JB, Gales AC (2018) SPM-1-producing *Pseudomonas aeruginosa* ST277 clone recovered from microbiota of migratory birds. *Diagn Microbiol Infect Dis* 90:221-227.
- Masoner JR, Kolpin DW, Furlong ET, Cozzarelli IM, Gray JL (2016) Landfill leachate as a mirror of today's disposable society: Pharmaceuticals and other contaminants of emerging concern in final leachate from landfills in the conterminous United States. *Environ Toxicol Chem* 35(4):906-18. doi: 10.1002/etc.3219.
- Mateus-Vargas RH, Atanassova V, Reich F, Klein G (2017) Antimicrobial susceptibility and genetic characterization of *Escherichia coli* recovered from frozen game meat. *Food Microbiol* 63:164-169.
- Mazar Y, Cytryn E, Erel Y, Rudich Y (2016) Effect of Dust Storms on the Atmospheric Microbiome in the Eastern Mediterranean. *Environ Sci Technol* 50:4194–202.
- McEachran AD, Blackwell BR, Hanson JD, Wooten KJ, Mayer GD, Cox SB, Smith PN (2015) Antibiotics, bacteria, and antibiotic resistance genes: Aerial transport from cattle feed yards via particulate matter. *Environ Health Perspect* 123:337–343.
- Mehtonen J, Äystö L, Junntila V, Perkola N, Lehtinen T, Bregendahl J, Leisk Ü, Kõrgmaa V, Aarma P, Schuetz J, Stapf M, Kublina A, Karkovska I, Szumska M, Bogusz A, Kalinowski R, Spjuth S, Nyhlén K, Jakobsson T, Kaskelainen E (2020) Good practices for take-back and disposal of unused pharmaceuticals in the Baltic Sea region Clear Waters from Pharmaceuticals (CWPharma) Activity 4.1 Report Finnish Environment Institute Reports of the Finnish Environment Institute 34.
- Mesa RJ, Blanc V, Blanch AR, Cortés P, González JJ, Lavilla S, Miró E, Muniesa M, Saco M, Tórtola MT, Mirelis B, Coll P, Llagostera M, Prats G, Navarro F (2015) Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in different environments (humans, food, animal farms and sewage). *J Antimicrob Chemother* 58(1):211-5. doi: 10.1093/jac/dkl211.
- Michalkiewicz M (2019) Wastewater treatment plants as a source of bioaerosols. *Polish J Environ Stud* 28:2261–72.
- Millán J, García EJ, Oleaga Á, López-Bao JV, Llana L, Palacios V, Candela MG, Cevadanes A, Rodríguez A, León-Vizcaíno L (2014) Using a top predator as a sentinel for environmental contamination with pathogenic bacteria: the Iberian wolf and leptospires. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 109(8):1041-4. doi: 10.1590/0074-0276140258.
- Minneman KP, Wecker L, Lerner J, Brody TM (2005) Brody's Human. Pharmacology: Molecular to Clinical (Eds.). 2005, 4th Ed. Elsevier Mosby, Philadelphia, PA.
- Moermond CTA, Montforts MHMM, Roex EWM, Venhuis BJ (2020) Medicijnresten en waterkwaliteit: een update. RIVM.
- Molina-Lopez RA, Vidal A, Obon E, Martin M, Darwich L (2015) Multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar typhimurium monophasic variant 4,12:i:- Isolated from asymptomatic wildlife in a catalonian wildlife rehabilitation center, Spain. *J Wildl Dis* 51:759-763.
- Moreno-Flores A, Potel-Alvarellos C, Francisco-Tomé M, Constenla-Caramés L, Pérez-Roth E, López-Cotón C, Comesaña-Da Vila E, Eiroa-de la Puente L, Álvarez-Fernández M (2020) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in swine housed indoors in Galicia, Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 38:16-20.

- Munir M, Wong K, Xagorarakis I (2011) Release of antibiotic resistant bacteria and genes in the effluent and biosolids of five wastewater utilities in Michigan. *Water Res* 45:681–93.
- Munk P, Knudsen BE, Lukjancenko O, Duarte ASR, Van Gompel L, Luiken REC, Smit LAM, Schmitt H, Garcia AD, Hansen RB, Petersen TN, Bossers A, Ruppé E; EFFORT Group, Lund O, Hald T, Pamp SJ, Vigre H, Heederik D, Wagenaar JA, Mevius D, Aarestrup FM (2018) Abundance and diversity of the faecal resistome in slaughter pigs and broilers in nine European countries. *Nat Microbiol*. 2018 Aug;3(8):898-908. doi: 10.1038/s41564-018-0192-9. Erratum in: *Nat Microbiol*. 2018 Oct;3(10):1186. PMID: 30038308.
- Nesme J, Simonet P (2015) The soil resistome: A critical review on antibiotic resistance origins, ecology and dissemination potential in telluric bacteria. *Environ Microbiol* 17:913–30.
- Nieto-Claudin A, Deem SL, Rodríguez C, Cano S, Moity N, Cabrera F, Esperón F (2021) Antimicrobial resistance in Galapagos tortoises as an indicator of the growing human footprint. *Environ Pollut* 284:117453.
- Nieto-Claudin A, Esperon F, Blake S, Deem SL (2019) Antimicrobial resistance genes present in the faecal microbiota of free-living Galapagos tortoises (*Chelonoidis porteri*). *Zoonoses Public Health* 66:900-908.
- Nonaka L, Maruyama F, Miyamoto M, Miyakoshi M, Kurokawa K, Masuda M (2012) Novel conjugative transferable multiple drug resistance plasmid pAQU1 from *Photobacterium damselae* subsp. *damselae* isolated from marine aquaculture environment. *Microbes Environ* 27(3):263–72.
- OECD (2019) *Pharmaceutical Residues in Freshwater: Hazards and Policy Responses*, OECD Studies on Water, OECD Publishing, Paris. <https://doi.org/10.1787/c936f42d-en>.
- O’Flaherty E, Borrego CM, Balcázar JL, Cummins E (2018) Human exposure assessment to antibiotic-resistant *Escherichia coli* through drinking water. *Sci Total Environ*. 616-617:1356-1364. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.10.180.
- O’Flaherty E, Solimini A, Pantanella F, Cummins E (2019) The potential human exposure to antibiotic resistant-*Escherichia coli* through recreational water. *Sci Total Environ*. 650(Pt1):786-795. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.09.018.
- OIE (2018) OIE Annual report on antimicrobial agents intended for use in animals. Better understanding of the global situation. Fourth report. World Organisation for Animal Health (OIE). Paris. France.
- Pan M, Chu LM (2018) Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in soils from wastewater irrigation areas in the Pearl River Delta region, southern China. *Sci Total Environ* 624:145–52.
- Pärnänen KMM, Narciso-da-Rocha C, Kneis D, Berendonk TU, Cacace D, Do TT, Elpers C, Fatta-Kassinos D, Henriques I, Jaeger T, Karkman A, Martinez JL, Michael SG, Michael-Kordatou I, O’Sullivan K, Rodriguez-Mozaz S, Schwartz T, Sheng H, Sørum H, Stedtfeld RD, Tiedje JM, Giustina SVD, Walsh F, Vaz-Moreira I, Virta M, Manaia CM (2019) Antibiotic resistance in European wastewater treatment plants mirrors the pattern of clinical antibiotic resistance prevalence. *Sci Adv*. 5(3):eaau9124. doi: 10.1126/sciadv.aau9124.
- Petrovich ML, Zilberman A, Kaplan A, Eliraz GR, Wang Y, Langenfeld K, Duhaime M, Wigginton K, Poretsky R, Avisar D, Wells GF (2020) Microbial and viral communities and their antibiotic resistance genes throughout a hospital wastewater treatment system. *Front Microbiol* 11:153. doi: 10.3389/fmicb.2020.00153.
- Poirel L, Rodriguez-Martinez JM, Mammeri H, Liard A, Nordmann P (2005) Origin of Plasmid-Mediated Quinolone Resistance Deter-



minant QnrA. Antimicrob Agents Chemother 49:3523–3525.

- Polymenakou PN, Mandalakis M, Stephanou EG, Tselepidis A (2008) Particle size distribution of airborne microorganisms and pathogens during an intense African dust event in the eastern Mediterranean. Environ Health Perspect 116:292–6.
- Porrero MC, Mentaberre G, Sánchez S, Fernández-Llario P, Casas-Díaz E, Mateos A, Vidal D, Lavín S, Fernández-Garayzábal JF, Domínguez L (2014) Carriage of *Staphylococcus aureus* by free-living wild animals in Spain. Appl Environ Microbiol 80:4865–4870.
- Porrero MC, Mentaberre G, Sánchez S, Fernández-Llario P, Gómez-Barrero S, Navarro-Gonzalez N, Serrano E, Casas-Díaz E, Marco I, Fernández-Garayzábal JF, Mateos A, Vidal D, Lavín S, Domínguez L (2013) Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carriage in different free-living wild animal species in Spain. Vet J 198:127–130.
- PRAN, 2021. Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos. Mapas de consumo. <https://resistenciaantibioticos.es/es/lineas-de-accion/vigilancia/mapas-de-consumo>. Acceso noviembre, 2021.
- Proia L, Anzil A, Subirats J, Borrego C, Farrè M, Llorca M, Balcázar JL, Servais P (2018) Antibiotic resistance along an urban river impacted by treated wastewaters. Sci Total Environ 2018;628–629. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.02.083.
- Proia L, Osorio V, Soley S, Köck-Schulmeyer M, Pérez S, Barceló D, Romaní AM, Sabater S (2013) Effects of pesticides and pharmaceuticals on biofilms in a highly impacted river. Environ Pollut 178:220–8. doi: 10.1016/j.envpol.2013.02.022.
- Proia L, von Schiller D, Sánchez-Melsió A, Sabater S, Borrego CM, Rodríguez-Mozaz S, Balcázar JL (2016) Occurrence and persistence of antibiotic resistance genes in river biofilms after wastewater inputs in small rivers. Environ Pollut 210:121–8. doi: 10.1016/j.envpol.2015.11.035.
- Prospero JM, Blades E, Mathison G, Naidu R (2005) Interhemispheric transport of viable fungi and bacteria from Africa to the Caribbean with soil dust. Aerobiologia 21:1–19.
- Pruden A, Arabi M, Storteboom HN (2012) Correlation between upstream human activities and riverine antibiotic resistance genes. Environ Sci Technol 46:11541–9.
- Quesada A, Ugarte-Ruiz M, Iglesias MR, Porrero MC, Martínez R, Florez-Cuadrado D, Campos MJ, García M, Píriz S, Sáez JL, Domínguez L (2016) Detection of plasmid mediated colistin resistance (MCR-1) in *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* isolated from poultry and swine in Spain. Res Vet Sci 105:134–135.
- Quintela-Baluja M, Abouelnaga M, Romalde J, Su JQ, Yu Y, Gomez-Lopez M, Smets B, Zhu YG, Graham DW (2019) Spatial ecology of a wastewater network defines the antibiotic resistance genes in downstream receiving waters. Water Res 162:347–57.
- Radhouani H, Poeta P, Goncalves A, Pacheco R, Sargo R, Igrejas G (2012) Wild birds as biological indicators of environmental pollution: Antimicrobial resistance patterns of *Escherichia coli* and *Enterococci* isolated from Common Buzzards (*Buteo buteo*). J Med Microbiol 61:837–843.
- Rhodes G, Huys G, Swings J, McGann P, Hiney M, Smith P, Pickup RW (2000) Distribution of oxytetracycline resistance plasmids between aeromonads in hospital and aquaculture environments: implication of Tn1721 in dissemination of the tetracycline resistance determinant tetA. Appl Environ Microbiol 66:3883–90.
- Riber L, Poulsen PH, Al-Soud WA, Skov Hansen LB, Bergmark L, Brejnrod A, Norman A, Hansen LH, Magid J, Sørensen SJ (2014) Exploring the immediate and long-term impact on bacterial communities in soil

- amended with animal and urban organic waste fertilizers using pyrosequencing and screening for horizontal transfer of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Ecol* 90:206–24.
- Riera E, Cabot G, Mulet X, García-Castillo M, del Campo R, Juan C, Cantón R, Oliver A (2011) *Pseudomonas aeruginosa* carbapenem resistance mechanisms in Spain: Impact on the activity of imipenem, meropenem and doripenem. *J Antimicrob Chemother* 66:2022-2027.
  - Roberts RR, Hota B, Ahmad I, Scott RD 2nd, Foster SD, Abbasi F, Schabowski S, Kampe LM, Ciavarella GG, Supino M, Naples J, Cordell R, Levy SB, Weinstein RA (2009) Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: Implications for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis* 49:1175-1184.
  - Rodríguez-Mozaz S, Chamorro S, Martí E, Huerta B, Gros M, Sánchez-Melsió A, Borrego CM, Barceló D, Balcázar JL (2015) Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in hospital and urban wastewaters and their impact on the receiving river. *Water Res* 69:234-242.
  - Rolland RM, Hausfater G, Marshall B, Levy SB (1985) Antibiotic-resistant bacteria in wild primates: Increased prevalence in baboons feeding on human refuse. *Appl Environ Microbiol* 49:791-794.
  - Rosselli R, Fiamma M, Deligios M, Pintus G, Pellizzaro G, Canu A, Duce P, Squartini A, Muresu R, Cappuccinelli P (2015) Microbial immigration across the Mediterranean via airborne dust. *Sci Rep* 5:1–10.
  - RUESA (2021) Registro Unificado de Empresas de Sustancias Activas. <https://www.aemps.gob.es/industria/principios-activos/RUESA.htm>
  - Ruiz-Ripa L, Feßler AT, Hanke D, Sanz S, Olarte C, Eichhorn I, Schwarz S, Torres C. (2020a) Detection of *poxA*- and *optrA*-carrying *E. faecium* isolates in air samples of a Spanish swine farm. *J Glob Antimicrob Resist*. 22:28-31. doi:10.1016/j.jgar.2019.12.012.
  - Ruiz-Ripa L, Feßler AT, Hanke D, Sanz S, Olarte C, Mama OM, Eichhorn I, Schwarz S, Torres C (2020b) Coagulase-negative staphylococci carrying *cf*r and PVL genes, and MRSA/MSSA-CC398 in the swine farm environment. *Vet Microbiol*, 243:108631. doi:10.1016/j.vetmic.2020.108631.
  - Ruiz-Ripa L, Gómez P, Alonso CA, Camacho MC, de la Puente J, Fernández-Fernández R, Ramiro Y, Quevedo MA, Blanco JM, Zarazaga M, Höfle U, Torres C. (2019) Detection of MRSA of Lineages CC130-*mecC* and CC398-*mecA* and *Staphylococcus delphini-lnu(A)* in Magpies and Cinereous Vultures in Spain. *Microb Ecol*. 78(2):409-415. doi:10.1007/s00248-019-01328-4.
  - Rutgersson C, Ebmeyer S, Lassen SB, Karkman A, Fick J, Kristiansson E, Brandt KK, Flach CF, Larsson DGJ (2020) Long-term application of Swedish sewage sludge on farmland does not cause clear changes in the soil bacterial resistome. *Environ Int* 137:105339.
  - Sabater S, Guasch H, Ricart M, Romaní A, Vidal G, Klünder C, Schmitt-Jansen M (2007) Monitoring the effect of chemicals on biological communities: the biofilm as an interface. *Anal Bioanal Chem* 387:1425–34.
  - Sacristán I, Esperón F, Acuña F, Aguilar E, García S, López MJ, Cevitanes A, Neves E, Cabello J, Hidalgo-Hermoso E, Poulin E, Millán J, Napolitano C (2020) Antibiotic resistance genes as landscape anthropization indicators: Using a wild felid as sentinel in Chile. *Sci Total Environ* 703:134900.
  - Santos L, Ramos F (2018) Antimicrobial resistance in aquaculture: Current knowledge and alternatives to tackle the problem. *Int J Antimicrob Agents* 52(2):135-143. doi:10.1016/j.ijantimicag.2018.03.010.
  - Sarmah AK, Meyer MT, Boxall ABA (2006) A global perspective on the use, sales, expo-



sure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment. *Chemosphere* 65, 725–759.

- Sayah RS, Kaneene JB, Johnson Y, Miller R (2005) Patterns of antimicrobial resistance observed in *Escherichia coli* isolates obtained from domestic- and wild-animal fecal samples, human septage, and surface water. *Appl Environ Microbiol* 71:1394-1404.
- Schaufler K, Nowak K, Dux A, Semmler T, Villa L, Kourouma L, Bangoura K, Wieler LH, Leendertz FH, Guenther S (2018) Clinically relevant ESBL-producing *K. Pneumoniae* ST307 and *E. coli* ST38 in an Urban West African rat population. *Front Microbiol* 9:150.
- Schulz J, Friese A, Klees S, Tenhagen BA, Fetsch A, Rösler U (2012) Longitudinal study of the contamination of air and of soil surfaces in the vicinity of pig barns by livestock-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Appl Environ Microbiol*, 78(16):5666-71. doi: 10.1128/AEM.00550-12
- Shuval H (2003) Estimating the global burden of thalassogenic diseases: Human infectious diseases caused by wastewater pollution of the marine environment. *J Water Health* 1:53–64.
- Sjölund M, Bonnedahl J, Hernandez J, Bengtsson S, Cederbrant G, Pinhassi J, Kahlmeter G, Olsen B (2008) Dissemination of multi-drug-resistant bacteria into the Arctic. *Emerg Infect Dis* 14:70-72.
- Skurnik D, Ruimy R, Andremont A, Amorin C, Rouquet P, Picard B, Denamur E (2006) Effect of human vicinity on antimicrobial resistance and integrons in animal faecal *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 57:1215-1219.
- Sousa M, Silva N, Borges V, P Gomes J, Vieira L, Caniça M, Torres C, Igrejas G, Poeta P. MRSA CC398 recovered from wild boar harboring new SCCmec type IV J3 variant. *Sci Total Environ* 722:137845.
- Stalder T, Barraud O, Jové T, Casellas M, Gaschet M, Dagot C, Ploy MC (2014) Quantitative and qualitative impact of hospital effluent on dissemination of the integron pool. *ISME J* 8:768-777.
- Suárez-Pérez A, Corbera JA, González-Martín M, Donázar JA, Rosales RS, Morales M, Tejedor-Junco MT (2020) Microorganisms Resistant to Antimicrobials in Wild Canary Egyptian Vultures (*Neophron percnopterus majorensis*). *Animals (Basel)* 10(6):970. doi: 10.3390/ani10060970.
- Subirats J, Timoner X, Sánchez-Melsió A, Balcázar JL, Acuña V, Sabater S, Borrego CM (2018) Emerging contaminants and nutrients synergistically affect the spread of class 1 integron-integrase (*intl1*) and *sul1* genes within stable streambed bacterial communities. *Water Res.* 138:77-85. doi: 10.1016/j.watres.2018.03.025.
- Subirats J, Triadó-Margarit X, Mandaric L, Acuña V, Balcázar JL, Sabater S, Borrego CM (2017) Wastewater pollution differently affects the antibiotic resistance gene pool and biofilm bacterial communities across streambed compartments. *Mol Ecol* 26(20):5567-5581. doi: 10.1111/mec.14288.
- Suzuki Y, Hashimoto R, Xie H, Nishimura E, Nishiyama M, Nukazawa K, Ishii S. (2019) Growth and antibiotic resistance acquisition of *Escherichia coli* in a river that receives treated sewage effluent. *Sci Total Environ* 690:696–704.
- Swift BMC, Bennett M, Waller K, Dodd C, Murray A, Gomes RL, Humphreys B, Hobman JL, Jones MA, Whitlock SE, Mitchell LJ, Lennon RJ, Arnold KE (2019) Anthropogenic environmental drivers of antimicrobial resistance in wildlife. *Sci Total Environ* 649:12-20.
- Szczepanowski R, Linke B, Krahn I, Gartemann KH, Gützkow T, Eichler W, Pühler A, Schlüter A (2009) Detection of 140 clinically relevant antibiotic-resistance genes in the plasmid metagenome of wastewater treat-

ment plant bacteria showing reduced susceptibility to selected antibiotics. *Microbiology* 155:2306-2319.

- Szekeres E, Baricz A, Chiriac CM, Farkas A, Opris O, Soran ML, Andrei AS, Rudi K, Balcázar JL, Dragos N, Coman C (2017) Abundance of antibiotics, antibiotic resistance genes and bacterial community composition in wastewater effluents from different romanian hospitals. *Environ Pollut* 225:304-315.
- Tan L, Li L, Ashbolt N, Wang X, Cui Y, Zhu X, Xu Y, Yang Y, Mao D, Luo Y (2018) Arctic antibiotic resistance gene contamination, a result of anthropogenic activities and natural origin. *Sci Total Environ* 621:1176-1184.
- Tang X, Lou C, Wang S, Lu Y, Liu M, Hashmi MZ, Liang X, Li Z, Liao Y, Qin W, Fan F, Xu J, Brookes PC (2015) Effects of long-term manure applications on the occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes (ARGs) in paddy soils: Evidence from four field experiments in south of China. *Soil Biol Biochem* 2015;90:179–87.
- Tendencia EA, Peña LD (2001) Antibiotic resistance of bacteria from shrimp ponds. *Aquaculture* 195:193–204.
- Timothy R (2018) A one-health approach to antimicrobial resistance. *Walsh Nature Microbiology* 3: 854–855.
- Tomova A, Ivanova L, Buschmann AH, Riosco ML, Kalsi RK, Godfrey HP, Cabello FC (2015) Antimicrobial resistance genes in marine bacteria and human uropathogenic *Escherichia coli* from a region of intensive aquaculture. *Environ Microbiol Rep* 7:803–9.
- Torres RT, Fernandes J, Carvalho J, Cunha MV, Caetano T, Mendo S, Serrano E, Fonseca C (2020) Wild boar as a reservoir of antimicrobial resistance. *Sci Total Environ* 717:135001.
- Turchi B, Dec M, Bertelloni F, Winiarczyk S, Gnat S, Bresciani F, Viviani F, Cerri D, Fratini F (2019) Antibiotic susceptibility and virulence factors in *Escherichia coli* from sympatric wildlife of the Apuan Alps Regional Park (Tuscany, Italy). *Microb Drug Resist* 25:772-780.
- Turgeon P, Michel P, Levallois P, Chevalier P, Daignault D, Crago B, Irwin R, McEwen SA, Neumann NF, Louie M (2012) Antimicrobial-Resistant *Escherichia coli* in Public Beach Waters in Quebec. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 23:378602.
- Van Breda LK, Ward MP (2017) Evidence of antimicrobial and disinfectant resistance in a remote, isolated wild pig population. *Prev Vet Med* 147:209-212.
- Van de Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D, Tiemersma E, Monen J, Goossens H, Ferech M (2008) Antimicrobial drug use and resistance in europe. *Emerg Infect Dis* 14:1722-1730.
- Van Goethem MW, Pierneef R, Bezuidt OKI, Van De Peer Y, Cowan DA, Makhalanya TP (2018) A reservoir of ‘historical’ antibiotic resistance genes in remote pristine antarctic soils. *Microbiome* 6:40.
- Vaz-Moreira I, Nunes OC, Manaia CM (2011) Diversity and antibiotic resistance patterns of *Sphingomonadaceae* isolates from drinking water. *Appl Environ Microbiol* 77:5697–706.
- Vaz-Moreira I, Nunes OC, Manaia CM (2014) Bacterial diversity and antibiotic resistance in water habitats: searching the links with the human microbiome. *FEMS Microbiol Rev* 38:761–78.
- Velpandian T, Halder N, Nath M, Das U, Moksha L, Gowtham L, Batta SP (2018) Un-segregated waste disposal: an alarming threat of antimicrobials in surface and ground water sources in Delhi. *Environ Sci Pollut Res Int.* 25(29):29518-29528.
- Venkatesan AK, Halden RU (2014) Wastewater Treatment Plants as Chemical Observatories to Forecast Ecological and Human Health

th Risks of Manmade Chemicals. Sci Rep 4:3731.

- Versporten A, Zarb P, Caniaux I, Gros MF, Drapier N, Miller M, Jarlier V, Nathwani D, Goossens H (2018) Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: Results of an internet-based global point prevalence survey. Lancet Glob Health 6:e619-e629.
- Vidal A, Baldoma L, Molina-Lopez RA, Martin M, Darwich L (2017) Microbiological diagnosis and antimicrobial sensitivity profiles in diseased free-living raptors. Avian Pathol 46:442-450.
- Von Salviati C, Laube H, Guerra B, Roesler U, and Friese A (2015) Emission of ESBL/AmpC-producing *Escherichia coli* from pig fattening farms to surrounding areas. Veterinary Microbiology, 175 (1): 77-84.
- Walters E, McClellan K, Halden RU (2010) Occurrence and loss over three years of 72 pharmaceuticals and personal care products from biosolids-soil mixtures in outdoor mesocosms. Water Res 44:6011–6020.
- Wang FH, Qiao M, Lv ZE, Guo GX, Jia Y, Su YH, Zhu YG (2014) Impact of reclaimed water irrigation on antibiotic resistance in public parks, Beijing, China. Environ Pollut 184:247–253.
- Wang K, Reguyal F, Zhuang T (2020a) Risk assessment and investigation of landfill leachate as a source of emerging organic contaminants to the surrounding environment: a case study of the largest landfill in Jinan City, China. Environ Sci Pollut Res Int. 28(15):18368-18381. doi: 10.1007/s11356-020-10093-8.
- Wang Q, Wang P, Yang Q (2018) Occurrence and diversity of antibiotic resistance in untreated hospital wastewater. Sci Total Environ 621:990-999.
- Wang Y, Wang C, Song L (2019) Distribution of antibiotic resistance genes and bacteria from six atmospheric environments: Exposure risk to human. Sci Total Environ 694:133750.
- Wang Y, Xu C, Zhang R, Chen Y, Shen Y, Hu F, Liu D, Lu J, Guo Y, Xia X, Jiang J, Wang X, Fu Y, Yang L, Wang J, Li J, Cai C, Yin D, Che J, Fan R, Wang Y, Qing Y, Li Y, Liao K, Chen H, Zou M, Liang L, Tang J, Shen Z, Wang S, Yang X, Wu C, Xu S, Walsh TR, Shen J (2020b) Changes in colistin resistance and mcr-1 abundance in *Escherichia coli* of animal and human origins following the ban of colistin-positive additives in China: an epidemiological comparative study. Lancet Infect Dis. 20(10):1161-1171.
- Wasyl D, Zając M, Lalak A, Skarżyńska M, Samcik I, Kwit R, Jabłoński A, Bocian Ł, Woźniakowski G, Hoszowski A, Szulowski K (2018) Antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolated from wild animals in Poland. Microb Drug Resist 24:807-815.
- Wellington EM, Boxall AB, Cross P, Feil EJ, Gaze WH, Hawkey PM, Johnson-Rollings AS, Jones DL, Lee NM, Otten W, Thomas CM, Williams AP (2013) The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in gram-negative bacteria. Lancet Infect Dis 13:155-165.
- Williams NJ, Sherlock C, Jones TR, Clough HE, Telfer SE, Begon M, French N, Hart CA, Bennett M (2011) The prevalence of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* in sympatric wild rodents varies by season and host. J Appl Microbiol 110:962-970.
- Xi C, Zhang Y, Marrs CF, Ye W, Simon C, Foxman B, Nriagu J (2009) Prevalence of Antibiotic Resistance in Drinking Water Treatment and Distribution Systems. Appl Environ Microbiol 2009;75:5714 LP – 5718.
- Xie J, Jin L, Luo X, Zhao X, Li Z (2018) Seasonal Disparities in Airborne Bacteria and Associated Antibiotic Resistance Genes in PM2.5 between Urban and Rural Sites. Environ Sci Technol Lett 5:74–79.

- Xu L, Ouyang W, Qian Y, Su C, Su J, Chen H (2016) High-throughput profiling of antibiotic resistance genes in drinking water treatment plants and distribution systems. *Environ Pollut* 213:119–26.
- Yu X, Sui Q, Lyu S, Zhao W, Liu J, Cai Z, Yu G, Barcelo D (2020) Municipal solid waste landfills: An underestimated source of PPCPs in the water environment. *Environ Sci Technol* 54(16):9757–9768. doi: 10.1021/acs.est.0c00565.
- Zagui GS, de Andrade LN, Moreira NC, Silva TV, Machado GP, da Costa Darini AL, Segura-Muñoz SI (2020) Gram-negative bacteria carrying  $\beta$ -lactamase encoding genes in hospital and urban wastewater in Brazil. *Environ Monit Assess* 192(6):376.
- Zhang J, Sui Q, Tong J, Buhe C, Wang R, Chen M, Wei Y (2016) Sludge bio-drying: Effective to reduce both antibiotic resistance genes and mobile genetic elements. *Water Res* 106:62–70.
- Zhang K, Xin R, Zhao Z, Ma Y, Zhang Y, Niu Z (2020b) Antibiotic Resistance Genes in drinking water of China: Occurrence, distribution and influencing factors. *Ecotoxicol Environ Saf* 188:109837. doi: 10.1016/j.ecoenv.2019.109837.
- Zhang L, Ma X, Luo L, Hu N, Duan J, Tang Z, Zhong R, Li Y (2020a) The prevalence and characterization of extended-spectrum beta-lactamase- and carbapenemase-producing bacteria from hospital sewage, treated effluents and receiving rivers. *Int J Environ Res Public Health* 17(4):1183. doi: 10.3390/ijerph17041183
- Zhang Y, Jiao N (2007) Dynamics of aerobic anoxygenic phototrophic bacteria in the East China Sea. *FEMS Microbiol Ecol* 61:459–469.
- Zhou H, Wang X, Li Z, Yu K, Mao D, Luo Y (2018) Occurrence and Distribution of Urban Dust-Associated Bacterial Antibiotic Resistance in Northern China. *Environ Sci Technol Lett* 5:50–55.
- Zhu YG, Zhao Y, Zhu D, Gillings M, Penuelas J, Ok YS, Capon A, Banwart S (2019) Soil biota, antimicrobial resistance and planetary health. *Environ Int* 131:105059.
- Zieliński W, Korzeniewska E, Harnisz M, Drzymała J, Felis E, Bajkacz S (2021) Wastewater treatment plants as a reservoir of integrase and antibiotic resistance genes – An epidemiological threat to workers and environment. *Environ Int.* 156:106641. doi: 10.1016/j.envint.2021.106641.
- Zou H, Zheng B, Sun M, Ottoson J, Li Y, Berglund B, Chi X, Ji X, Li X, Stålsby Lundborg C, Nilsson LE (2019) Evaluating dissemination mechanisms of antibiotic-resistant bacteria in rural environments in china by using CTX-M-producing *Escherichia coli* as an indicator. *Microb Drug Resist* 25:975–984.



Plan Nacional  
**Resistencia**  
**Antibióticos**



MINISTERIO  
DE SANIDAD



agencia española de  
**medicamentos y**  
**productos sanitarios**