



Resistencia a antibióticos de cepas ambientales de *Escherichia coli* aisladas de arroyos urbanos y agrícolas en la cuenca del Río Paraná, Paraguay

Elisa Anrig Ovelar , Nancy Barrios Blanco , Gabriela Morán Maciel , Abdo Flecha Araujo 

Resumen — La resistencia a los antibióticos en bacterias ambientales representa una amenaza creciente para la salud pública global. Este estudio comparativo analizó los perfiles de susceptibilidad a antibióticos de cepas de *Escherichia coli* aisladas de arroyos urbanos y agrícolas en la cuenca del Río Paraná, Paraguay. Se unificaron los datos de dos investigaciones independientes que evaluaron un total de 106 cepas de arroyos urbanos y 118 cepas de arroyos agrícolas. Se determinó la susceptibilidad a seis antibióticos mediante el método de difusión por disco: ampicilina (AMP), amoxicilina-ácido clavulánico (AMC), trimetoprim-sulfametoxazol (SXT), ciprofloxacina (CIP), nitrofurantoína (F) y gentamicina (CN). Los resultados revelaron perfiles de resistencia distintivos entre ambos ambientes. La resistencia a ampicilina fue elevada en ambos entornos (25% urbano vs. 33% agrícola), mientras que la resistencia a nitrofurantoína fue significativamente mayor en arroyos agrícolas (24% vs. 7%). Por el contrario, la resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol fue más prevalente en arroyos urbanos (21% vs. <10%), al igual que la ciprofloxacina (10% vs. <10%). Estos hallazgos sugieren que diferentes presiones selectivas antropogénicas están modelando la evolución de la resistencia en estos ecosistemas acuáticos. Los ambientes urbanos muestran mayor resistencia a antibióticos de uso predominantemente humano, mientras que los agrícolas presentan patrones asociados al uso veterinario. Este estudio subraya la necesidad de estrategias de vigilancia integrada que consideren la interconexión entre la salud humana, animal y ambiental en el marco del enfoque "Una Salud".

Palabras clave— *Escherichia coli*, coliforme fecal, resistencia a antibióticos, recursos hídricos, vigilancia ambiental.

Abstract — Antibiotic resistance in environmental bacteria represents a growing threat to global public health. This comparative study analyzed antibiotic susceptibility profiles of *Escherichia coli* strains isolated from urban and agricultural streams in the Paraná River basin, Paraguay. Data from two independent investigations were unified, evaluating a total of 106 strains from urban streams and 118 strains from agricultural streams. Susceptibility to six antibiotics was determined using the disk diffusion method: ampicillin (AMP), amoxicillin-clavulanic acid (AMC), trimethoprim-sulfamethoxazole (SXT), ciprofloxacin (CIP), nitrofurantoin (F), and gentamicin (CN). Results revealed distinctive resistance profiles between both environments. Ampicillin resistance was high in both settings (25% urban vs. 33% agricultural), while nitrofurantoin resistance was significantly higher in agricultural streams (24% vs. 7%). Conversely, trimethoprim-sulfamethoxazole resistance was more prevalent in urban streams (21% vs. <10%), as was ciprofloxacin (10% vs. <10%). These findings suggest that different anthropogenic selective pressures are shaping resistance evolution in these aquatic ecosystems. Urban environments show greater

resistance to antibiotics predominantly used in human medicine, while agricultural settings present patterns associated with veterinary use. This study underscores the need for integrated surveillance strategies that consider the interconnection between human, animal, and environmental health within the "One Health" framework.

Keywords— *Escherichia coli*, fecal coliform, antibiotic resistance, freshwater, environmental monitoring

I. INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antibióticos se ha consolidado como una de las amenazas más serias para la salud pública a nivel mundial en el siglo XXI. El aumento y la propagación de microorganismos resistentes a los fármacos antimicrobianos comprometen la eficacia de los tratamientos para un número creciente de infecciones, lo que resulta en estancias hospitalarias prolongadas, mayores costos médicos y un aumento en la mortalidad (Finley et al., 2013; Dávalos et al., 2019). Originalmente confinado a entornos clínicos, el fenómeno de la resistencia bacteriana se ha extendido de manera ubicua en el medio ambiente, que ahora se reconoce como un reservorio crucial y un vector para la diseminación de bacterias resistentes y sus genes de resistencia (ARG, por sus siglas en inglés) (O'Neill, 2016).

Los ecosistemas acuáticos, en particular los ríos y arroyos, son receptores directos de efluentes de origen humano y animal, los cuales pueden contener tanto bacterias resistentes como residuos de compuestos antibióticos. Esta confluencia crea un ambiente propicio para la selección y transferencia de genes de resistencia entre poblaciones bacterianas (Acevedo & Severiche, 2013; Mostafa et al., 2011). En este contexto, *Escherichia coli*, una bacteria comensal del tracto gastrointestinal de animales de sangre caliente, es ampliamente utilizada como un indicador de contaminación fecal en cuerpos de agua. Sin embargo, su rol va más allá de ser un simple indicador; *E. coli* puede adquirir y portar una amplia gama de genes de resistencia, convirtiéndose en un vehículo para su diseminación desde los reservorios ambientales hacia la fauna y la población humana (Sanderson et al., 2018).

La presión selectiva que impulsa la resistencia a los antibióticos varía significativamente según el tipo de ambiente y las actividades humanas asociadas. Los entornos urbanos se caracterizan por una alta densidad poblacional y la descarga de aguas residuales domésticas y hospitalarias, que contienen una

mezcla compleja de bacterias y residuos de antibióticos de uso humano. Por otro lado, los entornos agrícolas están sujetos a presiones selectivas distintas, derivadas principalmente del uso extensivo de antibióticos en la producción animal, tanto para fines terapéuticos como profilácticos o como promotores del crecimiento (Van Boeckel et al., 2015). Estos compuestos, junto con las bacterias resistentes de origen animal, pueden llegar a los arroyos a través de la escorrentía de los campos agrícolas.

En la región del Alto Paraná en Paraguay, la integridad de los recursos hídricos se ve amenazada por la rápida urbanización y la expansión de la frontera agrícola. A pesar de la importancia de esta cuenca hidrográfica, existen pocos estudios que evalúen y comparen la dinámica de la resistencia a antibióticos en diferentes tipos de ecosistemas acuáticos.

Comprender cómo varían los perfiles de resistencia entre arroyos con influencia predominantemente urbana y aquellos con influencia agrícola es fundamental para diseñar estrategias de vigilancia y mitigación efectivas. Por lo tanto, el presente estudio tiene como objetivo unificar y comparar los hallazgos de dos investigaciones independientes para describir y analizar los perfiles de susceptibilidad a antibióticos de cepas ambientales de *E. coli* aisladas de arroyos urbanos y agrícolas en la cuenca del Río Paraná, con el fin de elucidar los patrones de resistencia característicos de cada ambiente.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

Recolección de muestras y zona de estudio

El estudio se llevó a cabo en la cuenca del Río Paraná, abarcando arroyos localizados en los departamentos de Alto Paraná y Canindeyú, Paraguay. Se seleccionaron dos conjuntos de sitios de muestreo para representar distintos tipos de impacto antropogénico: un grupo de diez arroyos que atraviesan zonas predominantemente urbanas y un segundo grupo de diez arroyos situados en áreas de intensa actividad agrícola. Esta selección permitió una comparación directa entre las presiones selectivas de origen urbano y agrícola sobre las poblaciones bacterianas acuáticas.

La recolección de muestras de agua se realizó en el mes de marzo del 2019, siguiendo metodologías estándar para el análisis bacteriológico. En cada sitio, se tomaron 300 mL de agua superficial en bolsas estériles. Las muestras fueron transportadas en condiciones de refrigeración al laboratorio para su procesamiento en un plazo no mayor a 24 horas (APHA, método 9222).

Cultivo y aislamiento de bacterias

Para el aislamiento y cuantificación de *E. coli*, se empleó la técnica de filtración por membrana, de acuerdo con el método APHA 9222. Para el aislamiento y cuantificación de *Escherichia coli* se aplicó la técnica de filtración por membrana de acuerdo al método APHA 9222 Membrane filter technique for members of the coliform group (APHA, 2012). Para cada muestra de agua se prepararon tres diluciones (1:25, 1:50 y 1:100) utilizando agua destilada estéril. Posteriormente, se filtró

un volumen conocido de cada dilución a través de membranas de celulosa estériles de 0,45 µm de poro (Millipore). Las membranas filtradas se colocaron en placas con medio cromogénico selectivo Brilliance™ *E. coli*/Coliform Selective Agar (Oxoid) e incubaron a 37 °C durante 24 horas. Las colonias con morfología y color característicos (azules) fueron seleccionadas y replicadas para luego ser utilizadas en pruebas de susceptibilidad a antibióticos. Todas las determinaciones fueron realizadas en flujo laminar (Airclean systems 600) y por triplicado.

Pruebas de susceptibilidad a antimicrobianos

Se determinó el perfil de susceptibilidad a antibióticos de cada cepa de *E. coli* aislada mediante el método de difusión por disco en agar (Kirby-Bauer), siguiendo los lineamientos del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Se preparó una suspensión bacteriana estandarizada (equivalente al patrón 0.5 de McFarland) para cada cepa y se inoculó de manera uniforme sobre placas de agar Mueller-Hinton. Sobre la superficie del agar se dispusieron discos de papel impregnados con concentraciones estándar de los siguientes seis antibióticos: ampicilina (AMP), amoxicilina con ácido clavulánico (AMC), trimetoprim-sulfametoxazol (SXT), ciprofloxacina (CIP), nitrofurantoína (F) y gentamicina (CN). Las placas se incubaron a 37°C durante 18-24 horas. Finalmente, se midieron los diámetros de los halos de inhibición y los resultados se interpretaron como “Sensible”, “Intermedio” o “Resistente” según los puntos de corte establecidos por el CLSI (CLSI, 2019).

Análisis estadístico

Para el análisis comparativo, se calculó la proporción de cepas resistentes para cada uno de los antibióticos probados en cada tipo de ambiente. Los resultados se expresaron como el porcentaje de cepas resistentes del total de aislados por ambiente (urbano y agrícola), permitiendo una comparación directa de los perfiles de resistencia.

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio comparativo revelan perfiles de resistencia a antibióticos distintos en cepas de *E. coli* aisladas de arroyos urbanos y agrícolas en la cuenca del Río Paraná, lo que sugiere que diferentes presiones antropogénicas están modelando la evolución de la resistencia en estos ecosistemas. La prevalencia de resistencia a múltiples antibióticos en ambos ambientes subraya la amplia diseminación de la resistencia antimicrobiana en el medio ambiente acuático de la región.

De un total de 106 cepas de *E. coli* aisladas de arroyos urbanos y 118 cepas de arroyos agrícolas, se determinaron los perfiles de susceptibilidad a seis antibióticos. Los porcentajes de resistencia para cada antibiótico en ambos ambientes se resumen en la Tabla 1.

El análisis comparativo (Figura 1) revela diferencias notables en los perfiles de resistencia entre los dos ambientes. La

resistencia a la ampicilina fue elevada en ambos entornos, aunque mayor en el ambiente agrícola (33%) que en el urbano (25%). Una diferencia más pronunciada se observó para la nitrofurantoína, con una prevalencia de resistencia significativamente mayor en las cepas de origen agrícola (24%) en comparación con las de origen urbano (7%). Por el contrario, la resistencia al trimetoprim-sulfametoxazol fue considerablemente más alta en los arroyos urbanos (21%) que en los agrícolas (<10%). La resistencia a la ciprofloxacina también mostró una tendencia a ser mayor en el ambiente urbano (10% vs. <10%). La resistencia a la gentamicina fue baja en general, pero ligeramente superior en el entorno agrícola (6% vs. 4%).

Tabla 1. Porcentajes de resistencia (%R) a antibióticos en cepas de *E. coli* aisladas de arroyos urbanos y agrícolas. N=106

Antimicrobiano	%R Urbano	%R Agrícola
Ampicilina (AMP)	25%	33%
Trimetoprim-sulfametoxazol (SXT)	21%	<10%
Amoxicilina-ácido clavulónico (AMC)	11%	15%
Ciprofloxacina (CIP)	10%	<10%
Nitrofurantoína (F)	7%	24%
Gentamicina (CN)	4%	6%

La resistencia a los antibióticos β -lactámicos, como la ampicilina y la combinación amoxicilina-ácido clavulánico, fue notable en ambos tipos de arroyos, aunque con una ligera predominancia en el entorno agrícola. Este hallazgo es consistente con el uso extensivo y a menudo no regulado de estos fármacos tanto en medicina humana como veterinaria. En el contexto agrícola, los β -lactámicos son frecuentemente utilizados para el tratamiento y la profilaxis en la producción ganadera, lo que podría explicar la mayor tasa de resistencia observada (Van Boeckel et al., 2015).

El gran número de especies que pertenecen a la familia *Enterobacteriaceae* provoca una gran variabilidad de patrones de resistencia natural, que puede ser aumentada por la posibilidad de obtener genes de resistencia en el medio ambiente, tanto de bacterias de la misma especie como de otras distintas, que a su vez tienen una influencia en la selección de

poblaciones bacterianas resistentes, sin necesariamente la incorporación constante del antibiótico, a causa de esto hay una gran posibilidad de que al ser utilizadas las aguas contaminadas exista una eventual exposición de las personas y/o animales a bacterias multirresistentes. (Castañeda et al., 2009)

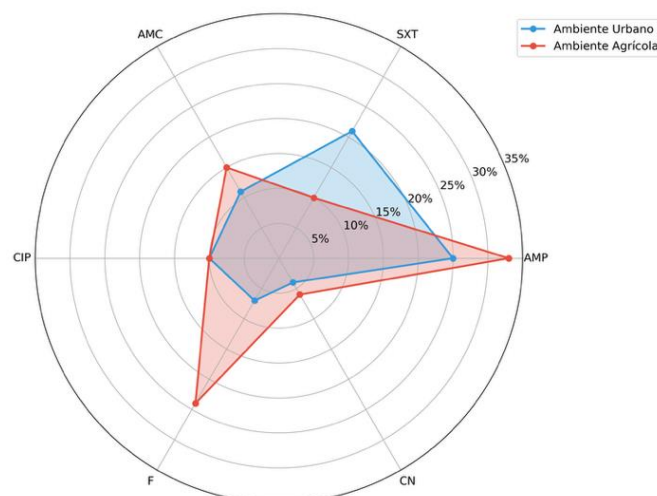


Fig. 1. Porcentaje relativo de bacterias resistentes a antimicrobianos utilizados en el estudio. El polígono de área azul corresponde a los ambientes urbanos y el de área roja, a los ambientes agrícolas. Donde: Ampicilina (AMP), Trimetoprim-sulfametoxazol (SXT), Amoxicilina-ácido clavulónico (AMC), Ciprofloxacina (CIP), Nitrofurantoína (F) y Gentamicina (CN).

Una de las diferencias más significativas se encontró en la resistencia a la nitrofurantoína, que fue marcadamente más alta en las cepas de origen agrícola (24%) que en las urbanas (7%)., hallazgo que merece un análisis más profundo. La nitrofurantoína es un agente antimicrobiano de uso predominantemente reservado para la medicina humana, siendo el fármaco de primera línea para el tratamiento de infecciones no complicadas del tracto urinario inferior (Huttner et al., 2018; Squadrito & del Portal, 2023). Su aplicación en medicina veterinaria, aunque documentada, permanece limitada y se restringe principalmente al tratamiento de cistitis bacteriana en animales de compañía, especialmente perros y gatos (Leuin et al., 2021; Vercelli et al., 2023). Esta distribución diferencial de uso sugiere que la presión selectiva directa ejercida por la nitrofurantoína en ambientes agrícolas debería ser mínima, dado el escaso empleo de este compuesto en la producción animal (Antunes et al., 2005).

Sin embargo, los hallazgos del presente estudio revelan una prevalencia significativamente elevada de resistencia a nitrofurantoína (24%) en cepas de *E. coli* aisladas de arroyos con influencia agrícola, en contraste con la menor prevalencia observada en ambientes urbanos (7%). Esta discrepancia sugiere que la resistencia a nitrofurantoína en el contexto agrícola no resulta necesariamente de una exposición directa al fármaco, sino que podría ser consecuencia de un fenómeno de co-selección mediado por elementos genéticos móviles (Mazhar et al., 2021; Murray et al., 2024).

Esto sugiere que la resistencia a la nitrofurantoína podría no ser el resultado de una presión selectiva directa, sino más bien de un fenómeno de co-selección. Es posible que los genes que confieren resistencia a los β -lactámicos, de amplio uso en la producción animal, se encuentren en los mismos elementos genéticos móviles (como plásmidos o transposones) que los genes de resistencia a la nitrofurantoína. De esta manera, el uso de un antibiótico (β -lactámico) estaría seleccionando indirectamente la resistencia a otro (nitrofurantoína), un fenómeno que ha sido documentado en otros contextos agrícolas (van Boeckel et al., 2015).

En ambas zonas no se encontró una correlación directa entre la concentración de *E. coli* y la prevalencia de resistencia, lo que indica que la simple contaminación fecal no es el único motor del fenómeno. Factores agrícolas, como la proximidad a zonas de cultivo intensivo, la presencia de establecimientos de venta de insumos agrícolas y la posible escorrentía de plaguicidas, que pueden actuar como agentes selectivos, fueron identificados como posibles contribuyentes a las altas tasas de resistencia en ciertos arroyos. Por ejemplo, los arroyos con mayores índices de resistencia estaban rodeados de grandes extensiones de cultivos y áreas boscosas, lo que sugiere una compleja interacción entre el uso del suelo, la actividad agrícola y la ecología microbiana.

Por otro lado, en el sector urbano podemos mencionar una mayor urbanización y densidad poblacional, lo que provoca también un aumento de la utilización de antibióticos, aumentando así el flujo de aguas residuales que contienen estos antimicrobianos provenientes de la comunidad. Por ejemplo, los arroyos cercanos a instituciones de salud fueron los que presentaron mayores índices de resistencia, reflejando así la falta de una estructura de tratamiento de eliminación eficaz para evitar que los antibióticos lleguen a aguas residuales y se expandan. Esta perspectiva es crucial para entender el panorama de la resistencia en la región del Alto Paraná, donde las presiones selectivas no solo provienen del uso de fármacos en humanos y animales, sino también de las condiciones ambientales y socioeconómicas.

En contraste, la resistencia al trimetoprim-sulfametoxazol (SXT) y a la ciprofloxacina fue más pronunciada en los arroyos urbanos. Ambos son antibióticos de amplio espectro comúnmente recetados en la práctica clínica humana. Su mayor prevalencia en entornos urbanos es un indicador probable del impacto directo de las aguas residuales municipales, que transportan bacterias excretadas por la población humana y residuos de estos fármacos, generando una fuerte presión selectiva en los ecosistemas acuáticos receptores (Organización Mundial de la Salud, 2021; Sanderson et al., 2018). La menor resistencia a estos agentes en el ambiente agrícola sugiere una menor presión selectiva por parte de la actividad agropecuaria para estos antibióticos específicos.

Los hallazgos de este estudio se alinean con investigaciones internacionales que demuestran cómo el uso de la tierra y las actividades humanas asociadas influyen directamente en los perfiles de resistencia de las bacterias ambientales. Sanderson et al. (2018) encontraron mayores tasas de resistencia en escenarios urbanos en comparación con áreas protegidas, atribuyendo este patrón a los aportes humanos directos (Sanderson et al., 2018). El presente estudio añade una capa de complejidad al comparar directamente los impactos urbanos y agrícolas, mostrando que no solo la presencia, sino el tipo de actividad humana determina el perfil de resistencia dominante.

Este estudio comparativo demuestra que tanto los arroyos urbanos como los agrícolas en la cuenca del Río Paraná son reservorios importantes de *Escherichia coli* resistente a los antibióticos. Sin embargo, los perfiles de resistencia varían significativamente entre los dos ambientes, reflejando las diferentes presiones selectivas impuestas por las actividades humanas. Mientras que la resistencia a antibióticos de uso predominantemente humano como el trimetoprim-sulfametoxazol y la ciprofloxacina es más prevalente en arroyos urbanos, la resistencia a fármacos como la ampicilina y, notablemente, la nitrofurantoína, es más acentuada en los arroyos agrícolas.

Estos hallazgos subrayan la necesidad de un enfoque "Una Salud" (*One Health*) para abordar el problema de la resistencia a los antibióticos, reconociendo la interconexión entre la salud humana, la sanidad animal y el medio ambiente. Se requieren estrategias de vigilancia integrada que monitoreen la resistencia en todos estos sectores para comprender la dinámica de su diseminación y para informar políticas públicas que promuevan un uso más prudente de los antibióticos tanto en la medicina como en la agricultura (OMS, 2023). Futuras investigaciones deberían enfocarse en el análisis genómico de las cepas para identificar los genes de resistencia específicos y los elementos genéticos móviles responsables de su transferencia, proporcionando una visión más profunda de las vías de diseminación en estos importantes ecosistemas acuáticos.

REFERENCIAS

- Acevedo, R., & Severiche, C. (2013). Identificación de Bacterias Resistentes a Di-Bromo-Mercurio aisladas de Sedimentos en Playas de Cartagena de Indias, Caribe Colombiano. *Revista Avances en Investigación en Ingeniería*, 10(2), 73–79.
- Antunes, P., Machado, J., Sousa, J. C., & Peixe, L. (2005). Illegal use of nitrofurans in food animals: Contribution to human salmonellosis? *Clinical Microbiology and Infection*, 11(12), 974–980. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2005.01284.x>
- APHA. (2012). 9222 Membrane filter technique for members of the coliform group. En *Standard methods for*

the examination of water and wastewater (22a ed.). American Public Health Association.

Castañeda, Y., López, P., Figueroa, Y., & Fuentes, J. L. (2009). Susceptibilidad a antibióticos de bacterias indicadoras de contaminación fecal aisladas de aguas y sedimentos marinos de playas de la Isla de Margarita, Venezuela. *SABER. Revista Multidisciplinaria del Consejo de Investigación de la Universidad de Oriente*, 21(1), 89-96.

Clinical and Laboratory Standards Institute CLSI. (2019). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing* (29a ed.). Clinical and Laboratory Standards Institute.

Dávalos, B., Fariña, N., Carpinelli, L., Laspina, F., & Sanabria, R. (2019). Cuantificación de coliformes totales y sus perfiles de susceptibilidad en arroyos de Paraguay. *Revista de la Sociedad Científica del Paraguay*, 24(1), 45-56.

Finley, R. L., Collignon, P., Larsson, D. G. J., McEwen, S. A., Li, X. Z., Gaze, W. H., ... & Graham, D. W. (2013). The scourge of antibiotic resistance: the important role of the environment. *Clinical Infectious Diseases*, 57(5), 704-710. <https://doi.org/10.1093/cid/cit355>

Huttner, A., Kowalczyk, A., Turjeman, A., Babich, T., Brossier, C., Eliakim-Raz, N., Kosiek, K., Martinez de Tejada, B., Roux, X., Shiber, S., & others. (2018). Effect of 5-day nitrofurantoin vs single-dose fosfomycin on clinical resolution of uncomplicated lower urinary tract infection in women: A randomized clinical trial. *JAMA*, 319(17), 1781-1789. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.3627>

Leuin, A. S., Beukers, M., van Duijkeren, E., & Broens, E. M. (2021). Administration of nitrofurantoin in dogs with lower urinary tract infections: 14 cases (2013–2019). *Journal of Small Animal Practice*, 62(3), 186-192. <https://doi.org/10.1111/jsap.13252>

Mazhar, S. H., Li, X., Rashid, A., Su, J., Xu, J., Brejnrod, A. D., Su, J.-Q., Wu, Y., Zhu, Y.-G., Zhou, S. G., & others. (2021). Co-selection of antibiotic resistance genes, and mobile genetic elements in the presence of heavy metals in poultry farm environments. *Science of the Total Environment*, 755, 142702. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.142702>

Mostafa, E., Seif, M., & Ashour, D. (2011). Microbiological Environmental Monitoring in Pharmaceutical Facility. *Egypt. Acad. J. Biolog. Sci.*, 3, 63–74.

Murray, L. M., Joshi, S. R., Pruden, A., & Zhang, L. (2024). Co-selection for antibiotic resistance by environmental contaminants. *Nature Reviews Microbiology*, 22(4), 213-224. <https://doi.org/10.1038/s44259-024-00026-7>

O'Neill, J. (2016). *Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations*. The Review on Antimicrobial Resistance. https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf

Organización Mundial de la Salud. (2021). *Resistencia a los antimicrobianos*. Organización Mundial de la Salud. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>

Organización Mundial de la Salud. (s.f.). *Una sola salud*. Organización Mundial de la Salud. Recuperado el 26 de octubre de 2025, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/one-health>

Sanderson, H., Fricker, C., Brown, R. S., Majury, A., & Liss, S. N. (2018). Dynamics of water quality, land use, and antibiotic resistance in a tropical river system. *Environmental Science & Technology*, 52(15), 8203-8213.

Squadrito, F. J., & del Portal, D. A. (2023). Nitrofurantoin. En StatPearls. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470526/>

Van Boeckel, T. P., Brower, C., Gilbert, M., Grenfell, B. T., Levin, S. A., Robinson, T. P., Teillant, A., & Laxminarayan, R. (2015). Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(18), 5649-5654. <https://doi.org/10.1073/pnas.1503141112>

Vercelli, C., Re, M., Della Ricca, M., Cannizzo, F. T., Biolatti, B., & Barbero, R. (2023). Does nitrofurantoin improve the portfolio of vets against resistant bacteria in companion animals? *Antibiotics*, 12(5), 911. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12050911>