

**TRABAJO FIN DE MÁSTER EN ANÁLISIS Y GESTIÓN DE
EMERGENCIAS Y DESASTRES 2022/23**



Universidad de Oviedo

INFLUENCIA DEL CAMBIO CLIMÁTICO EN LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

Autor/a: María Fernández Salgueiro
Tutor: Pedro Ignacio Arcos González

OVIEDO, 28 JUNIO 2023

RESUMEN

La doble amenaza que supone la crisis climática y la resistencia antibiótica constituye una emergencia de salud pública a nivel mundial. Ambas son graves problemas que suponen una preocupación creciente y la necesidad de conocer los vínculos entre ellas para reducir sus efectos. El objetivo general de este trabajo fue explorar la posible asociación entre el cambio climático y el aumento de la resistencia antibiótica. Se hizo una revisión sistemática de la literatura científica con información relevante sobre la relación entre ellos, publicada hasta el 31/01/2023. Las fuentes bibliográficas consultadas fueron: MEDLINE/PubMed, WOS y SCOPUS. Un 93,1 % de los 29 artículos incluidos en el estudio fueron publicados a partir del año 2019. El componente de la crisis climática estudiado con mayor frecuencia fue la influencia del aumento de la temperatura sobre la resistencia antibiótica en diferentes entornos. La abundancia de genes de resistencia a antibióticos en diferentes ecosistemas, se relaciona con actividades antropogénicas en asociación con factores determinantes como el cambio climático.

PALABRAS CLAVE

Farmacorresistencia microbiana; cambio climático

ABSTRACT

The double threat posed by the climate crisis and antibiotic resistance constitutes a global public health emergency. Both are serious problems of growing concern and there is a need to understand the links between them in order to reduce their impact. The overall aim of this work was to explore the possible association between climate change and increased antibiotic resistance. A systematic review was made of the scientific literature with relevant information on the relationship between them, published up to 01/31/2023. We searched in MEDLINE/PubMed, WOS and SCOPUS. 93.1% of the 29 articles included in the study were published as of 2019. The most frequently studied component of the climate crisis was the influence of rising temperatures on antibiotic resistance in different environments. The abundance of antibiotic resistance genes in different ecosystems is related to anthropogenic activities in association with determinants such as climate change.

KEY WORDS

Drug resistance, microbial; climate change

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	iii
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Resistencia a antibióticos	1
1.1.1. <i>Conceptos y evolución histórica</i>	1
1.1.2. <i>Mecanismos de la resistencia a antibióticos</i>	5
1.1.3. <i>Propagación y persistencia de la resistencia antibiótica en el medio ambiente</i> ...	7
1.2. Cambio climático	8
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	11
3. MÉTODOLOGÍA	13
3.1. Fuentes de información y estrategia de búsqueda.....	13
3.2. Selección de artículos: criterios de inclusión y exclusión	14
3.3. Extracción y síntesis de la información	16
4. RESULTADOS.....	17
4.1. Evolución de los artículos, origen y tipo de estudio.....	17
4.2. Características generales de los artículos	18
5. DISCUSIÓN	27
5.1. Componentes del cambio climático asociados a la resistencia antibiótica	28
5.2. Factores antropogénicos medioambientales asociados a la resistencia antibiótica	33
5.3. Limitaciones del estudio	35
6. CONCLUSIONES.....	37
7. BIBLIOGRAFÍA	39

ABREVIATURAS

ABCR	<i>Actinobacter baumannii</i> carbapenem resistente
AEMPS	Agencia española de medicamentos y productos sanitarios
BLEE	Betalactamasas de espectro extendido
CHINET	Red de vigilancia antimicrobiana de China (China antimicrobial surveillance network, por sus siglas en inglés)
CR	Carbapenem resistente
DHF	Dihidrofolato
EARS-Net	Red europea de vigilancia de la resistencia antimicrobiana (European antimicrobial resistance surveillance network, por sus siglas en inglés)
GLMRA	Grupo de liderazgo mundial sobre la resistencia a antimicrobianos
HAI	Healthcare-associated infections
KPCR	<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenem resistente
MDR	Multirresistencia (multi-drug resistant, por sus siglas en inglés)
MeSH	Medical Subject Headings
NO	Grupo de países del norte y oeste de Europa
OMS	Organización mundial de la salud
PABA	Ácido p-aminobenzoico
PACR	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> carbapenem resistente
PBP	Proteínas fijadoras de penicilinas
PDR	Panresistencia (pandrug-resistant, por sus siglas en inglés)
PRAN	Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis
SE	Grupo de países del sur y este de Europa
T ^a	Temperatura
THF	Tetrahidrofolato
WOS	Web of Science
XDR	Resistencia extendida (Extensively drug-resistant)



1. INTRODUCCIÓN

1.1. RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

1.1.1. Conceptos y evolución histórica

Según la Real Academia de la Lengua Española, un antibiótico es una sustancia química capaz de paralizar el desarrollo de ciertos microorganismos patógenos, por su acción bacteriostática, o de causarles la muerte, por su acción bactericida, y que es producida por un ser vivo o fabricada por síntesis¹.

La resistencia a los antibióticos es la capacidad de los patógenos de resistir la acción de uno o varios antibióticos concretos, de tal forma que dejan de ser efectivos. La gran capacidad de adaptación de las bacterias les permite desarrollar mecanismos de resistencia frente a los antibióticos. Es un factor característico de su evolución natural desarrollada en respuesta a la presión de los fármacos antimicrobianos y otros factores.

Las definiciones internacionales de multirresistencia (MDR, multidrug-resistant), resistencia extendida (XDR, extensively drug-resistant) y panresistencia (PDR, pandrug-resistant), fueron propuestas para caracterizar diferentes patrones de resistencia bacteriana a antimicrobianos. Se considera MDR al microorganismo resistente al menos a un antimicrobiano de tres o más categorías de antimicrobianos. Presenta XDR el microorganismo resistente a un fármaco de casi todas las categorías de antimicrobianos (salvo una o dos). La PDR se refiere al microorganismo resistente a todos los fármacos de todas las categorías².



La utilización terapéutica de la penicilina y otros antibióticos a partir de los años cuarenta ha sido uno de los logros más significativos del siglo XX conocido por este motivo como “la era antibiótica”. Han transformado la medicina y salvado muchas vidas. Desde el descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming en 1928, se han obtenido, comercializado y utilizado una gran cantidad de antimicrobianos. En los primeros años de su utilización se tenía la falsa esperanza de que las enfermedades producidas por microbios iban a desaparecer, sin embargo, pronto se comprobó que las bacterias eran capaces de desarrollar mecanismos de resistencia. Así, en los años 50 ya se conocían cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a penicilina³.

La figura 1 muestra hitos importantes en diferentes épocas de la era antibiótica³.

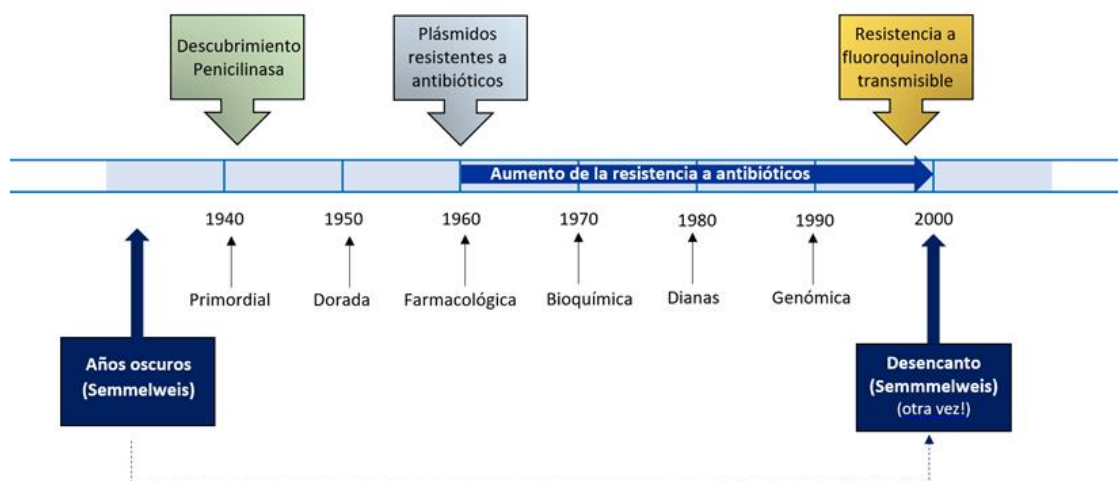


Figura 1. Hitos en la era antibiótica con diferentes épocas en su historia: años oscuros en la era preantibiótica; época primordial con la llegada de la quimioterapia (sulfonamidas); años dorados en los que se descubrieron la mayoría de los antibióticos utilizados hoy en día; farmacológica, con estudios para comprender (dosis, vías de administración, etc.) y mejorar el uso de los antibióticos; bioquímica, el conocimiento de sus mecanismos bioquímicos y de resistencia llevó a estudios de modificación química para evitar resistencias; de estudios sobre sus dianas, mecanismo de acción y genética con esfuerzos para diseñar nuevos compuestos; genómica con utilización de metodología de secuenciación genómica para su incorporación en ensayos de detección de alto rendimiento; desencanto, con el fracaso de la enorme inversión en métodos basados en el genoma. Semmelweis defendió el lavado de manos como una forma de evitar infecciones, práctica en la que se enfatiza en la actualidad como método para prevenir la transmisión (Adaptada de ref.³)



La figura 2 muestra la cronología del desarrollo de resistencias a antibióticos hasta el año 2011⁴. En la tabla 1 se sintetizan las bacterias y sus fenotipos identificados, entre 2011 y 2019, en pacientes con infecciones resistentes a antibióticos en centros sanitarios⁵.

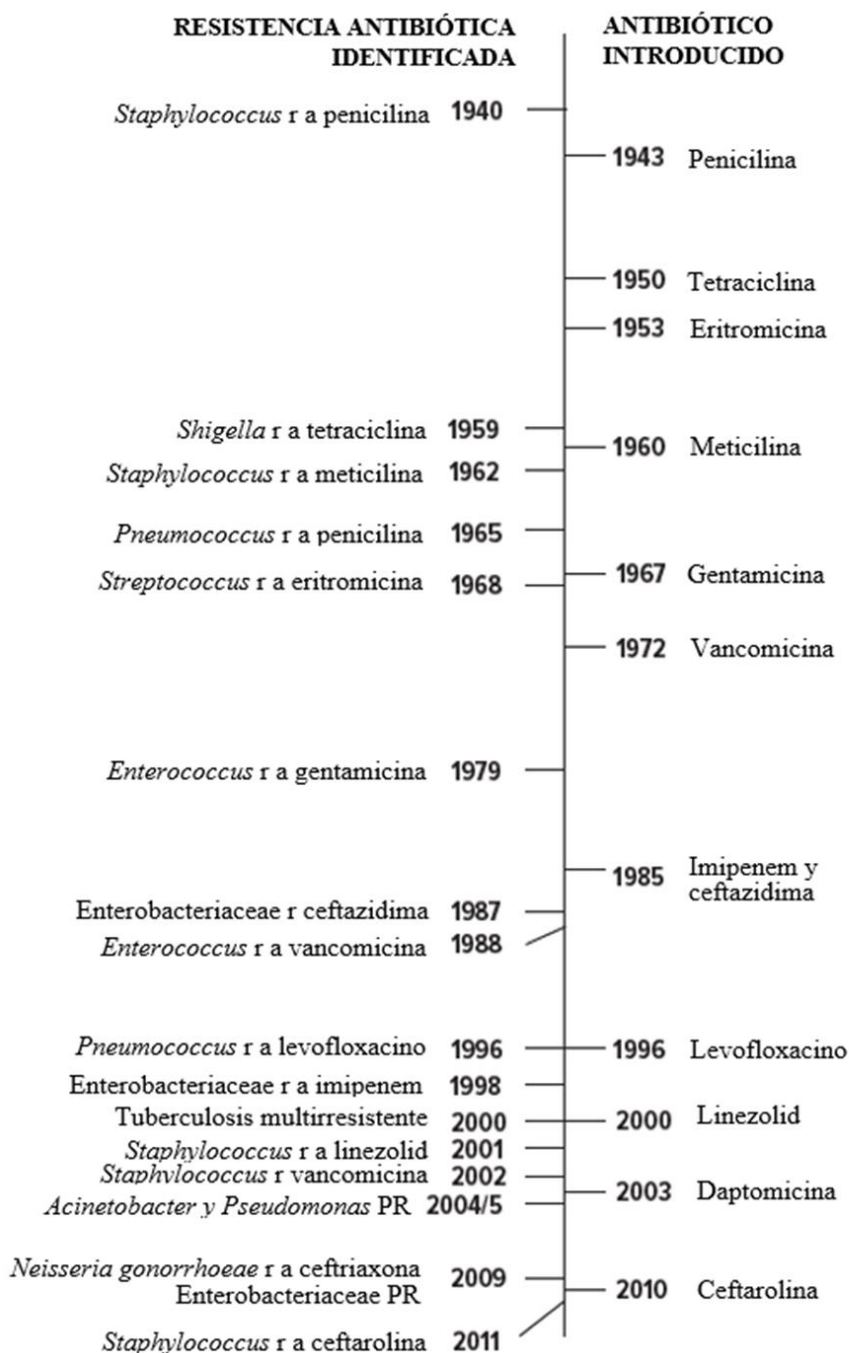


Figura 2. Cronología del desarrollo de resistencia a antibióticos hasta el año 2011 (r: resistencia. PR: panresistencia). (Adaptada de ref.⁴)



Tabla 1. Bacterias y sus fenotipos identificados en pacientes con infecciones resistentes a antibióticos en centros sanitarios, desde 2011 hasta 2020

Bacteria	Fenotipo	Resistencia (R)
<i>Escherichia coli</i>	Carbapenem resistente (CRE)	R a al menos 1: imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem
	Cefalosporina resistente (CefRE)	R a al menos 1: Ceftriaxona, ceftacidima, cefepima, cefotaxima
	Fluoroquinolona resistente (FluoroqRE)	R a al menos 1: Ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino
	Multirresistente (MDR)	*
<i>Enterobacter</i>	CRE	R a al menos 1: imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem
	Cefepima resistente	Cefepima
	MDR	*
<i>Klebsiella</i>	CRE	R a al menos 1: imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem
	CefRE	R a al menos 1: Ceftriaxona, ceftazidima, cefepima, cefotaxima
	MDR	*
<i>Acinetobacter</i>	CRE	R a al menos 1: imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem
	MDR	R a al menos 1 fármaco de al menos 3 de las siguientes categorías: 1) cefalosporinas, 2) fluoroquinolonas, 3) aminoglicósidos, 4) carbapenemes, 5) grupo de piperacilina, 6) ampicilina/sulbactam
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	CRE	R a al menos 1: imipenem, meropenem, doripenem
	CefRE	R a al menos 1: ceftazidima, cefepima
	FluoroRE	R a al menos 1: ciprofloxacino, levofloxacino
	Aminoglicósido resistente	R a al menos 1: amikacina, gentamicina, tobramicina
	Piperacilin/tazobactan resistente	R a al menos 1 piperacilina o piperacilina/tazobactam
	MDR	*
<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomicina resistente (VRE)	R a vancomicina
	Daptomicina resistente (DaptoRE)	R a daptomicina
<i>Enterococcus faecalis</i>	VRE	R a vancomicina
	DaptoRE	R a daptomicina
<i>Staphylococci</i> Coagulasa negativo	VRE	R a vancomicina
Enterobacterales	CRE	R a al menos 1: Imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem
<i>Staphylococcus aureus</i>	Meticilin resistente (MRSA)	R a al menos 1: meticilina, oxacilina, cefoxitina
	MRSA Linezolid resistente	R a linezolid
	MRSA FluoroqRE	R a ciprofloxacino y/o levofloxacino
	MRSA VRE	R a vancomicina
	MRSA DaptoRE	R a daptomicina

*Resistencia a al menos 1 fármaco de al menos 3 de las siguientes categorías: 1) cefalosporinas, 2) fluoroquinolonas, 3) aminoglicósidos, 4) carbapenemes, 5) piperacilina/tazobactam. [Tabla elaborada con datos del informe HAI, healthcare-associated infections (julio 2022): ref.5]



1.1.2. Mecanismos de la resistencia a antibióticos

Una bacteria puede adquirir varios mecanismos de resistencia frente a uno o varios antimicrobianos y, también, un antimicrobiano puede ser inactivado mediante varios mecanismos⁶. La figura 3 identifica distintos mecanismos de resistencia en diferentes estructuras de la célula bacteriana⁶.

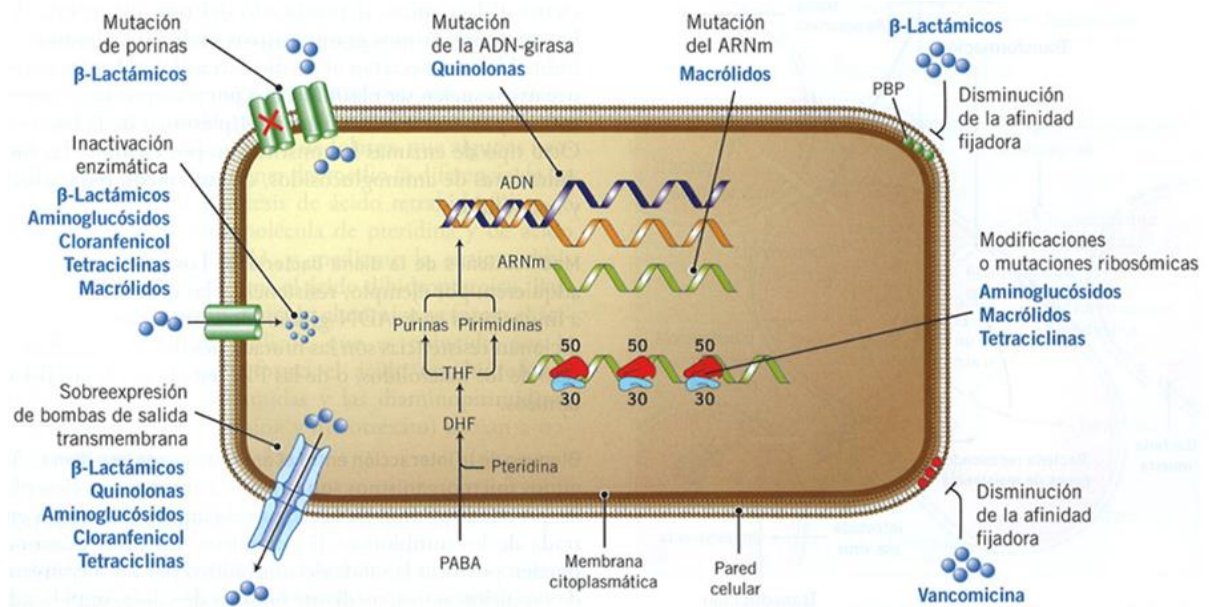


Figura 3. Mecanismos de resistencia bacteriana. DHF: dihidrofolato; PABA: ácido p-aminobenzoico; PBP: proteínas fijadoras de penicilinas; THF: tetrahidrofolato (Tomada de ref.⁶)

La resistencia bacteriana puede ser natural o intrínseca, derivar de mutaciones o ser consecuencia de la transferencia de genes. Se habla de resistencia natural cuando todas las cepas de una misma especie son resistentes a un antibiótico⁷. La resistencia adquirida es debida a la modificación de la carga genética de la bacteria y puede aparecer por mutaciones espontáneas en los genes diana o sus reguladores, o por mecanismos de transferencia genética siendo la más importante la transferencia horizontal de genes (figura 4)⁸.

Desde el punto de vista clínico la más importante es la resistencia transmisible. Puede estar mediada por plásmidos, transposones o integrones, que pueden pasar de una bacteria a otra⁶.

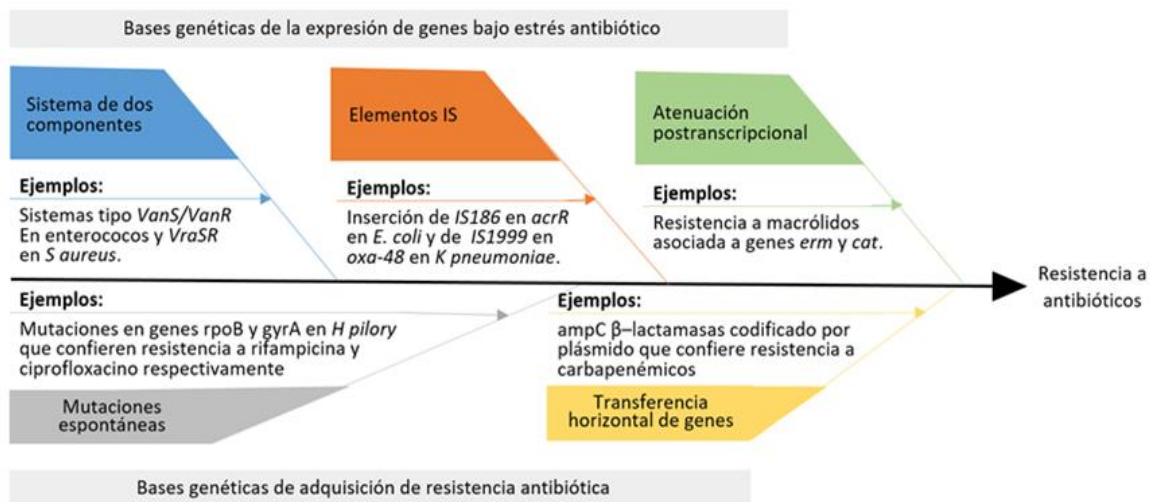


Figura 4. Base genética de la resistencia a antibióticos. Las bacterias pueden adquirir resistencia a antibióticos por mutaciones espontáneas en los genes diana o sus reguladores. El intercambio de elementos genéticos móviles entre bacterias (transferencia horizontal de genes) también contribuye a la diseminación de genes de resistencia a antibióticos. (Adaptada de ref.⁸)

La figura 5 sintetiza los principales mecanismos por los que las bacterias adquieren material genético: 1) conjugación, con transferencia de ADN cromosómico o plasmídico de forma directa entre las bacterias; 2) transducción, la transferencia de ADN la hace un virus bacteriano o bacteriófago; 3) transformación, en la que las bacterias captan el ADN desde el medio por destrucción celular⁶.

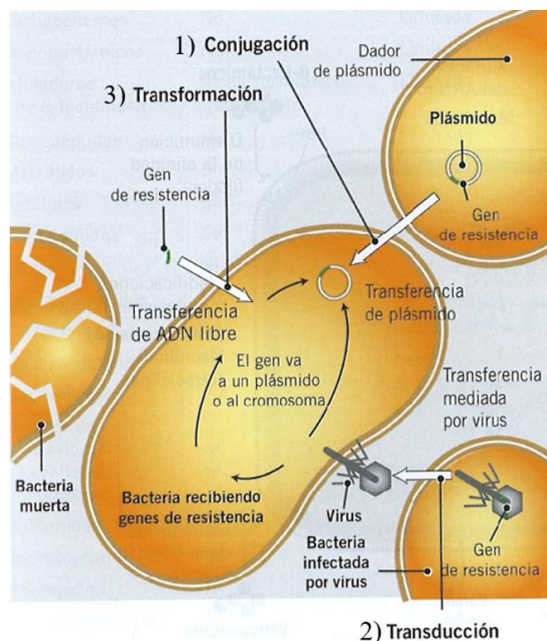


Figura 5. Mecanismos de adquisición de material genético por las bacterias (Adaptada de ref.⁶)

1.1.3. Propagación y persistencia de la resistencia antibiótica en el medio ambiente

En los primeros años de uso de los antibióticos el problema de la resistencia se limitaba al ámbito nosocomial, ocurrían en las denominadas “infecciones hospitalarias” porque se producían en ese medio hospitalario con una presión de selección hacia la resistencia muy alta⁷.

El medio ambiente desempeña un papel fundamental en la resistencia a los antibióticos y su dispersión. La principal causa de diseminación de resistencias en el medio ambiente es la actividad humana. Las aguas superficiales son vulnerables a las actividades humanas y a los procesos naturales que facilitan la aparición y propagación de bacterias resistentes a antibióticos en el medio ambiente. La figura 6 relaciona las vías potenciales de propagación de antimicrobianos, patógenos resistentes y genes de resistencia antimicrobiana, entre humanos, medio ambiente, actividades agrícolas, ganaderas y clínicas⁹.

Los residuos de antibióticos se liberan al medioambiente a través de los procesos de fabricación, centros sanitarios, aguas residuales, estiércol animal, actividades agrícolas, alimentos y vida silvestre.

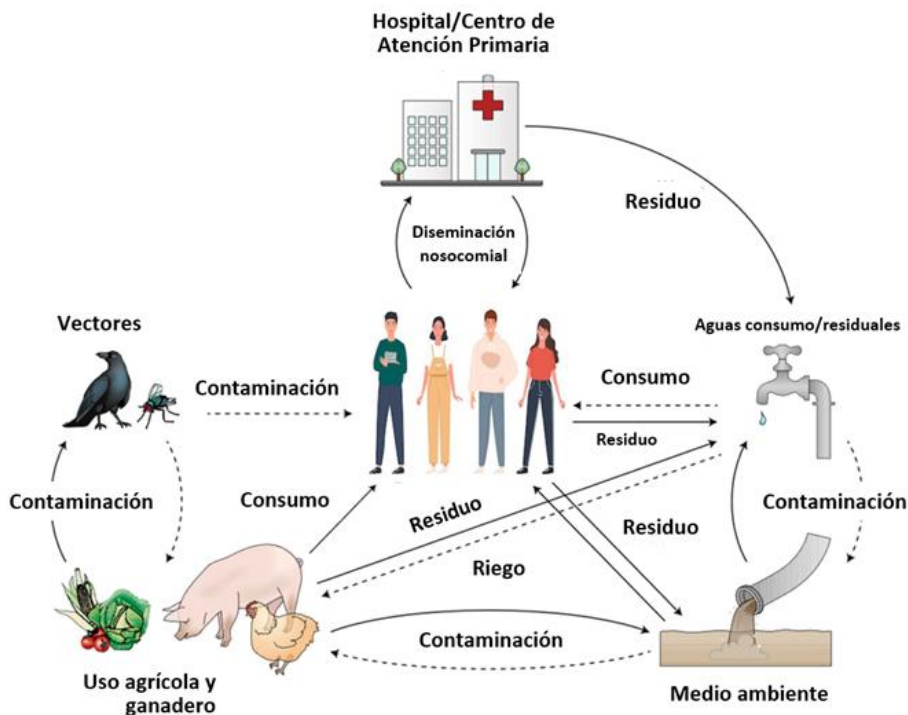


Figura 6. Esquema de potenciales vías de propagación de antimicrobianos, bacterias resistentes a antimicrobianos y genes de resistencia. (Adaptada de ref.⁹)

La emergencia que supone una resistencia antimicrobiana generalizada ha llevado a considerar el enfoque “One Health” (“Una Salud”) para comprender la resistencia y cómo se extiende a todos los sectores⁹.

1.2. CAMBIO CLIMÁTICO

El cambio climático engloba los cambios que alteran la composición de la atmósfera y que se atribuyen directa o indirectamente a la actividad humana. Conduce a un aumento global en las temperatura (T^a) media, en la frecuencia, intensidad y duración de olas de calor y otros fenómenos meteorológicos extremos¹⁰. Se utiliza el término crisis climática para referirse al cambio



climático y al calentamiento global. Repercute en la salud humana, animal y distintos ecosistemas ambientales, alimentarios, etc., y podría afectar a la resistencia antimicrobiana¹⁰.

El cambio climático puede deberse a procesos naturales como resultado por ejemplo de un cambio en la energía solar o en el ciclo orbital de la tierra, o puede ser consecuencia de presiones antropogénicas (impulsadas por el hombre), como la acumulación de gases con efecto invernadero (CO₂, metano, etc.) en la atmósfera¹¹.

El calentamiento global se refiere a cualquier cambio en la temperatura superficial global. No implica un calentamiento uniforme en las distintas áreas del mundo, unas se calientan más y algunas incluso pueden enfriarse.

La exposición a temperaturas extremas puede afectar a la salud tanto de forma directa como indirecta, con especial riesgo para las poblaciones vulnerables (ancianos, recién nacidos, etc.). La figura 7 considera la variación en los días con ola de calor (media global de la tierra), la media ponderada de población lactante y de mayores de 65 años. En ella, los días con ola de calor están representados como media ponderada por área de superficie de la tierra; media ponderada de población lactante y media ponderada de población > 65 años.

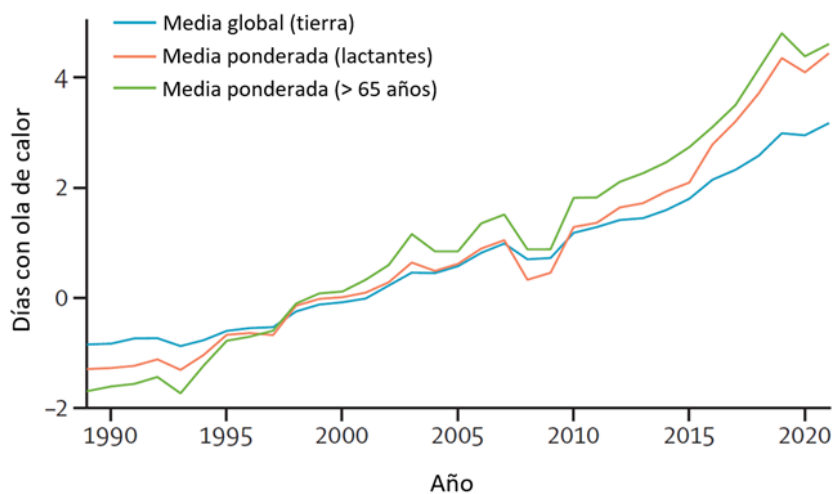


Figura 7. Variación en los días con ola de calor en comparación con la referencia de 1986 a 1995 (media de 10 años). (Adaptada de ref.¹²)

Los cambios en el clima pueden alterar la distribución, supervivencia y virulencia de patógenos y cambiar los patrones de exposición del huésped aumentando así el impacto en salud y la consiguiente carga adicional para los sistemas de salud¹³.

Los impactos más directos del cambio climático sobre la salud incluyen los debidos a cambios en la exposición en fenómenos meteorológicos extremos (olas de calor, frío invernal), aumento de otros fenómenos extremos (inundaciones, ciclones, sequías, etc.), aumento de contaminantes atmosféricos, etc. A través de mecanismo indirectos, que pueden alcanzar mayor magnitud que los directos, afectaría a la transmisión de enfermedades infecciosas, con una variación considerable entre las poblaciones en función de la geografía y su vulnerabilidad. Los factores físicos (temperatura, precipitaciones, humedad, agua superficial, viento) y bióticos (vegetación, especies huéspedes, intervenciones humanas, etc.), pueden influir en la distribución y abundancia de vectores y así, afectar a las infecciones transmitidas por ellos.



2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El desarrollo de bacterias resistentes a los antibióticos constituye una grave amenaza para la salud pública mundial. El elevado uso de antimicrobianos en todos los sectores empeora la resistencia a estos fármacos¹⁰.

Los estudios epidemiológicos han demostrado una relación directa entre el consumo de antibióticos y la aparición y diseminación de cepas de bacterias resistentes⁴. Aunque los mayores problemas se observan en el entorno clínico, en la actualidad debe considerarse el papel fundamental que desempeña el medio ambiente en el desarrollo y propagación de las resistencias a antibióticos.

Se ha estimado que la resistencia a antibióticos puede haber causado 1,27 millones de muertes en 2019, con 929.000 muertes atribuibles a: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*¹⁴. También, se ha estimado que en el año 2050 las muertes anuales debidas a infecciones por bacterias resistentes alcanzarán los 10 millones de personas¹⁵.

En la Unión Europea/ Área Económica Europea, entre 2016 y 2019, se observó un aumento significativo ($p < 0,001$) en la evolución estimada del número de infecciones, muertes atribuibles y años de vida ajustados por discapacidad por 100.000 habitantes, debido a bacterias resistentes a antibióticos. Las bacterias multirresistentes causan 33.000 muertes al año en Europa y generan un gasto sanitario adicional de unos 1.500 millones de euros¹⁶.



Tanto la Organización Mundial de la Salud (OMS) como otros organismos oficiales han identificado el cambio climático global, con mayor frecuencia y gravedad de fenómenos meteorológicos extremos, como el principal factor en la diseminación de enfermedades infecciosas^{12,17}. Por tanto, cabe esperar un aumento en el uso de antimicrobianos en humanos, animales y plantas¹⁰.

El Grupo de Liderazgo Mundial sobre Resistencia a Antimicrobianos (GLMRA) insiste en que los vínculos entre la resistencia a antimicrobianos y la crisis climática requieren más atención y apunta la falta de iniciativas que se centren en la intersección de ambas crisis.

Bajo la hipótesis de que mejorar el conocimiento sobre la posible asociación entre el cambio climático y la resistencia a antibióticos puede ser útil para adoptar las medidas necesarias en la lucha contra la resistencia antibiótica, nos planteamos hacer este estudio de revisión de la literatura científica publicada al respecto. Por todo ello, los objetivos del estudio fueron:

Objetivo general:

Explorar la posible asociación entre el cambio climático y el aumento de la resistencia a antibióticos.

Objetivos específicos:

1. Conocer la influencia de los diferentes componentes del cambio climático en el aumento de la resistencia a antibióticos
2. Conocer el papel de otros factores antropogénicos medioambientales en la resistencia a antibióticos



3. MÉTODOLÓGÍA

Se trata de un trabajo de revisión sistemática de la evidencia científica disponible sobre la posible relación entre el cambio climático y la resistencia a antibióticos, realizada en base a la metodología PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis)¹⁸.

3.1. FUENTES DE INFORMACIÓN Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Las fuentes bibliográficas utilizadas para identificar los artículos de interés para el estudio, publicados hasta el 31/01/2023, fueron MEDLINE a través del motor de búsqueda PubMed, WOS (Web of Science) y SCOPUS, sin restricción de idioma. Tras definir la primera estrategia de búsqueda mediante la combinación de descriptores MeSH (Medical Subject Headings), se definieron otras tres estrategias mediante lenguaje libre, realizadas con PubMed. La estrategia que arrojó mayor número de resultados se utilizó también en las búsquedas realizadas en la WOS y SCOPUS. Los detalles de las estrategias de búsqueda se recogen en la tabla 2.

Tabla 2. Estrategias de búsqueda utilizadas y resultados obtenidos en las distintas bases de datos de fuentes bibliográficas consultadas

Id	Estrategia de búsqueda	PUBMED	WOS	SCOPUS	TOTAL
1	(Drug resistance, Microbial [Mesh]) AND (Climate change [Mesh])	40			
2	“Antibiotic Resistance” AND “Climate Change”	109			
3	((Antibiotic OR antimicrobial) AND resistance) AND environment AND ("climate change" OR "climate warming")	181			
4	((Antibiotic OR antimicrobial) AND resistance) AND ("climate change" OR "climate warming")	331	452	525	
					1638



Se completó la búsqueda consultando informes del PRAN (Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos) publicados por la Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

3.2. SELECCIÓN DE ARTÍCULOS: CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

En primer lugar, se identificaron los artículos duplicados mediante la aplicación (Rayyan) de revisión sistemática de la literatura (Disponible en <https://www.rayyan.ai>). Tras la exclusión de los duplicados, se hizo la selección inicial a partir del cribado de los títulos y/o resúmenes de los artículos. A continuación, se revisó el texto completo de los artículos elegibles para considerar su inclusión en el estudio. Además, se realizó una búsqueda manual de referencias de interés en los artículos seleccionados.

Con el fin de alcanzar los objetivos definidos en el estudio, se incluyeron los artículos indexados con información relevante sobre resistencia a antibióticos en relación al cambio climático y, publicados hasta el 31 de enero de 2023. Se establecieron como criterios de exclusión, los artículos que no consideraron la asociación estudiada, sin información relevante para el desarrollo del estudio, así como, los que se referían a resistencias a otros antimicrobianos no antibióticos, por ejemplo, fármacos antimicóticos.

El diagrama de flujo con el detalle de la identificación, cribado y selección de los artículos identificados en las distintas fuentes de información consultadas se muestra en la figura 8. Se elaboró en base al diagrama de flujo PRISMA 2020¹⁸.

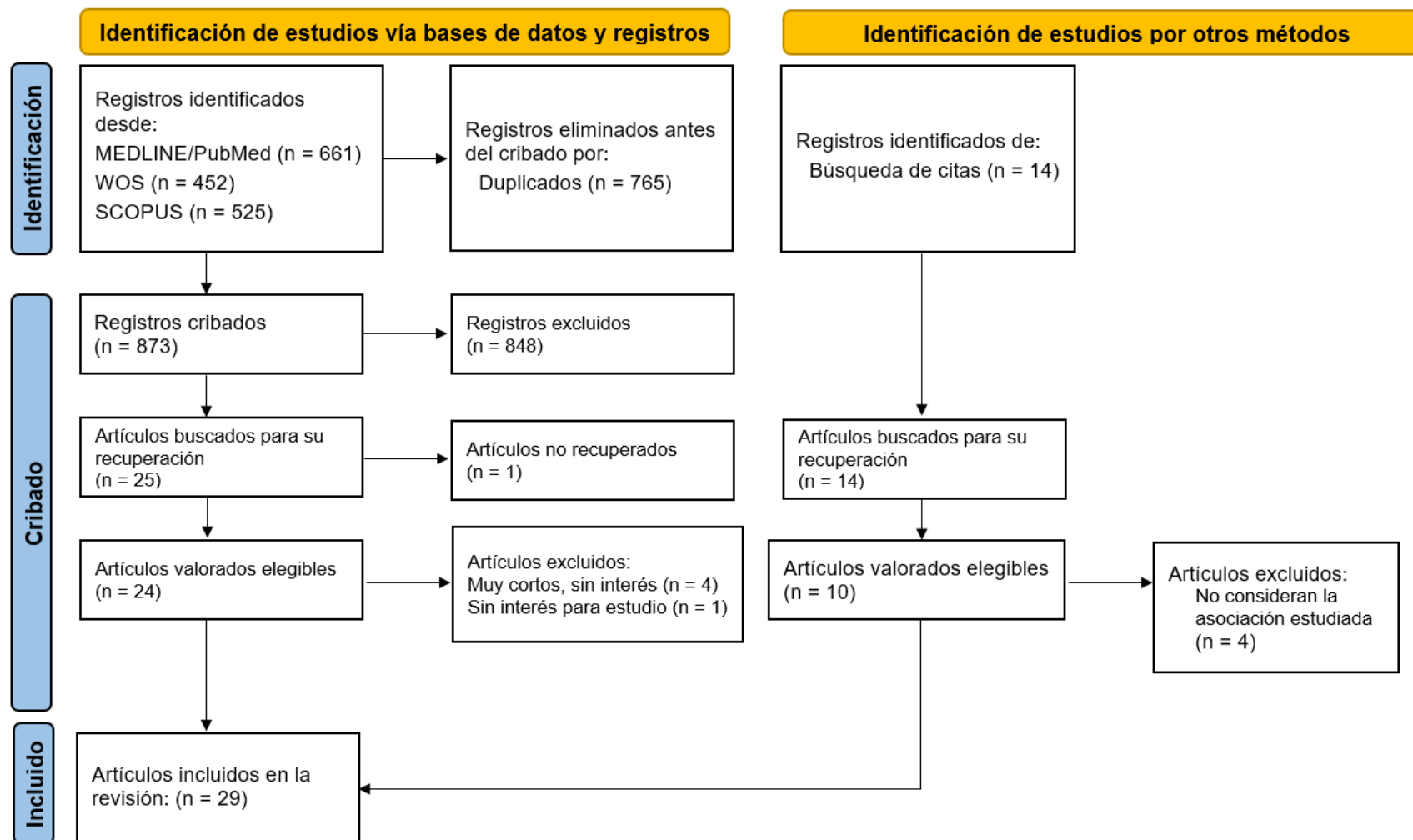


Figura 8. PRISMA 2020 Diagrama de flujo de identificación y selección de los artículos (Adaptado de ref.¹⁸)



3.3. EXTRACCIÓN Y SÍNTESIS DE LA INFORMACIÓN

La información extraída de los artículos incluidos en el estudio se sintetizó y se estructuró en los siguientes apartados:

Evolución de los artículos publicados, origen y tipo de estudio: se hizo un análisis de la evolución de los artículos incluidos en este trabajo en función del año de publicación, del tipo de estudio, así como un mapa con la distribución geográfica según la localización geográfica de los estudios publicados.

Características generales: se hizo una tabla en la que se sintetizó información de los artículos incluidos en el estudio referida a primer autor, año de publicación, localización, título, objetivos, alcance y/o abordaje de la publicación, principales conclusiones.

En el apartado de discusión se consideraron los estudios de mayor interés, por un lado, para conocer el papel de los principales componentes del cambio climático asociados con la resistencia antibiótica. Por otro lado, se procedió de igual forma para considerar la resistencia antibiótica debida a actividades antropogénicas con impacto medioambiental en los artículos más destacados con información al respecto.

Por este motivo, el apartado de discusión incluyó los subapartados: 1) Componentes del cambio climático asociados con la resistencia a antibióticos; 2) Factores antropogénicos asociados a la resistencia antibiótica; 3) Limitaciones del estudio.



4. RESULTADOS

4.1. EVOLUCIÓN DE LOS ARTÍCULOS, ORIGEN Y TIPO DE ESTUDIO

Un 93,1 % de los artículos incluidos en el estudio fueron publicados a partir del año 2019 (figura 9). Su origen geográfico en orden descendente fue: Europa (n= 13, incluidos 2 de Reino Unido), China (n= 6), EEUU (n= 6), Brasil (n= 1); Canadá (n= 1); Japón (n= 1), y uno con participación internacional no reflejado en el mapa elaborado (figura 10).

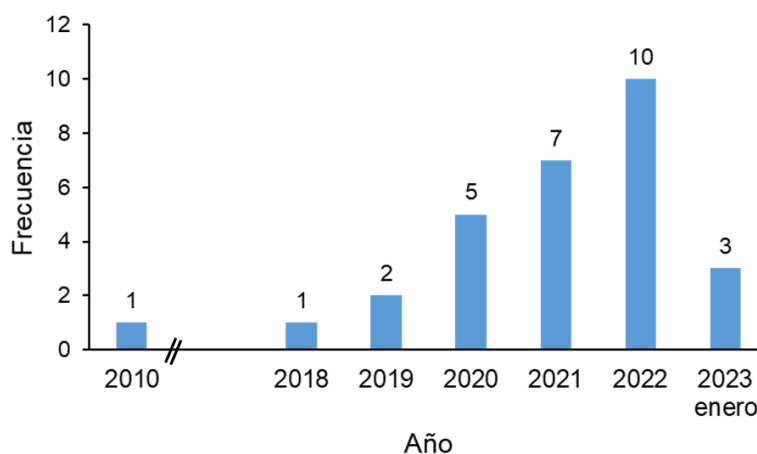


Figura 9. Evolución de los artículos incluidos en el estudio según el año de publicación

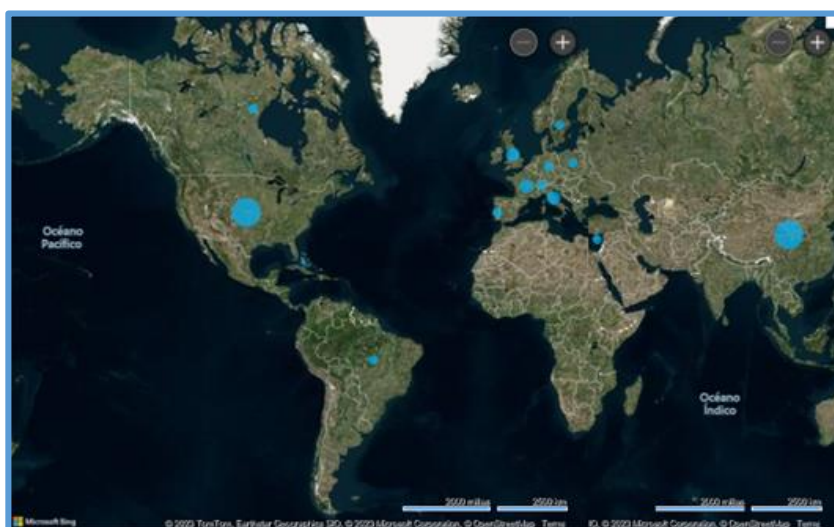


Figura 10. Origen geográfico de las publicaciones incluidas en la revisión (indicado por los círculos de color azul, de diferente tamaño en función del nº de artículos)

Un 41,4% de los estudios incluidos en este trabajo de revisión fueron de tipo experimental¹⁹⁻³¹, tres fueron estudios ecológicos³²⁻³⁴. De los 9 artículos en que se hizo una revisión de la literatura, un 77,8% fueron revisiones narrativas³⁵⁻⁴¹ y una⁴² de las 2 revisiones sistemáticas^{42,43} tan solo se hizo con PubMed (figura 11).

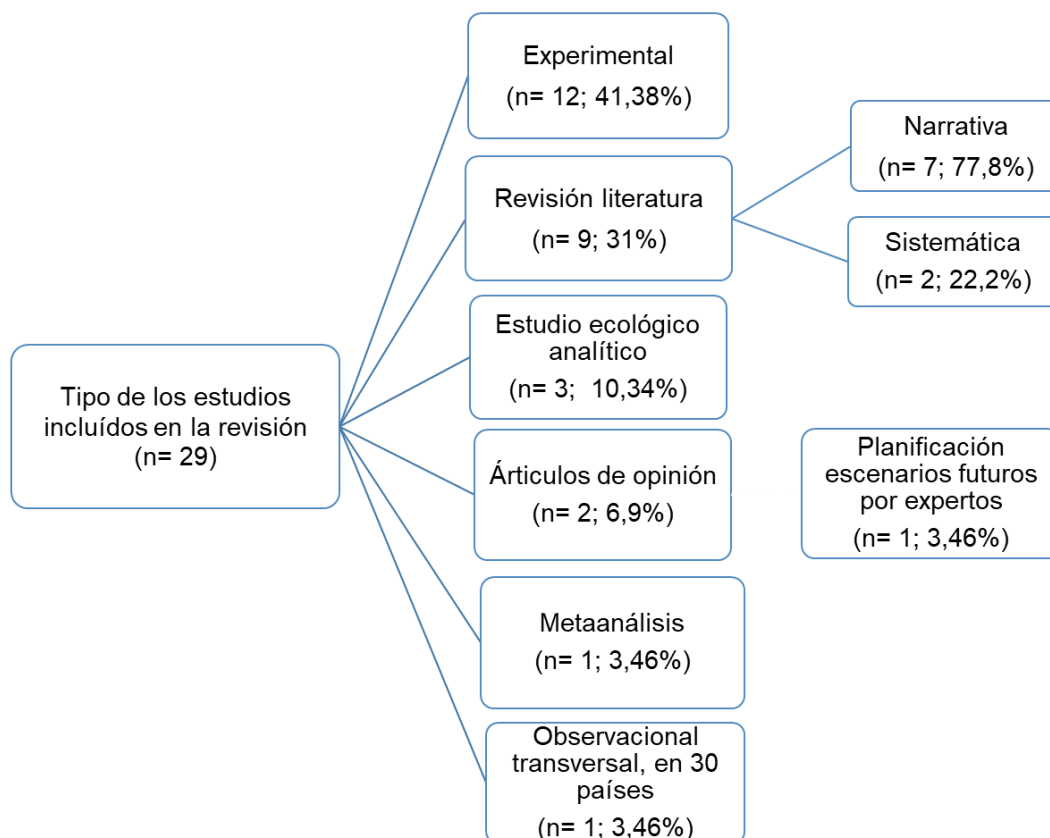


Figura 11. Distribución de frecuencia y porcentaje de los artículos en función del tipo de estudio

4.2. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS ARTÍCULOS

Además del título, primer autor, año de publicación, localización y objetivo/s, la tabla 3 presenta información resumida del alcance y/o abordaje del estudio y principales conclusiones correspondientes a los 29 artículos incluidos en este trabajo¹⁹⁻⁴⁷.



Tabla 3. Información resumida de los 29 artículos incluidos en el estudio

Id	1 ^{er} Autor ^{Ref.} Año (Localización)	Título	Objetivo/s	Estudio: alcance, abordaje	Conclusiones
1	Li W ³⁴ 2023 (China)	Association between antibiotic resistance and increasing ambient temperature in China: An ecological study with nationwide panel data	Explorar el vínculo entre la T ^a ambiente local y la prevalencia de la resistencia antibiótica en China.	Estudio ecológico de análisis de datos obtenidos de la Red de vigilancia antimicrobiana de China y otras bases de datos. Se midió la influencia de T ^a ambiente media anual en la prevalencia de <i>A. baumannii</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> resistentes a carbapenemes en 28 regiones de China, entre 2005 y 2009.	Aumenta la prevalencia de resistencia antibiótica con la T ^a ambiente regional más alta. Los cambios anuales en la T ^a ambiente tienen efectos acumulativos en la resistencia antibiótica.
2	Mao G ³¹ 2023 (China)	Monsoon affects the distribution of antibiotic resistome in Tibetan glaciers	Investigar los patrones biogeográficos de genes de resistencia a antibióticos en glaciares tibetanos. Evaluar el impacto potencial del retroceso de los glaciares examinando las relaciones entre genes de resistencia y elementos genéticos móviles en esas aguas.	Estudio experimental (85 metagenomas de 21 glaciares y genoma de 883 muestras de glaciares tibetanos) con identificación de genes de resistencia, elementos genéticos móviles, bacterias patógenas resistentes a antibióticos.	Los glaciares dominados por monzones presentan mayores riesgos en la diseminación de bacterias multirresistentes asociadas a elementos genéticos móviles en ecosistemas de aguas al derretirse los glaciares.
3	Yu Q ³⁰ 2023 (China)	Metagenomics reveals the response of antibiotic resistance genes to elevated temperature in the Yellow River	Evaluar si la elevación gradual de la T ^a del agua afecta y cómo en los perfiles de genes de resistencia a antibióticos y elementos genéticos móviles bajo el contexto del calentamiento global, en el río Amarillo (China).	Estudio experimental, utilizando 5 T ^a (23°C, 26°C, 29°C, 32°C, 35°C), mediante secuenciación metagenómica, medida de propiedades físico-químicas del agua y PCR cuantitativa de 16S ARNr	Aproximadamente el 37 % de los genes de resistencia a antibióticos y el 42 % de los elementos genéticos móviles se pueden predecir por la T ^a . La abundancia de 20 genes de resistencia antibiótica aumentó con la T ^a y resistencia a múltiples fármacos, y los genes de multirresistencia y resistencia a tetraciclinas fueron los de crecimiento más rápido.
4	Bock L ²⁹ 2022 (Suiza)	Air temperature and incidence of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae	Investigar la asociación entre la T ^a del aire exterior local y la incidencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) corrigiendo importantes impulsores conocidos de resistencia antibiótica durante un periodo de 10 años.	Estudio de regresión de series temporales en el hospital universitario de referencia en Basilea, Suiza. Detección de <i>E. coli</i> y <i>K. pneumoniae</i> productoras de BLEE en muestras de pacientes externos e ingresados, identificados en la base de datos electrónicos de bacteriología clínica y laboratorio de microbiología. Se incluyeron medidas de la T ^a exterior cada hora, entre diciembre de 2007 y 2017. Se midió la razón del riesgo de incidencia de BLEE por cambios de 10°C en la T ^a del aire exterior.	Un incremento de 10°C en la T ^a del aire exterior se asoció con un incremento relativo en la incidencia de enterobacterias productoras de BLEE de 14-22%.



Id	1 ^{er} Autor ^{Ref.} Año (Localización)	Título	Objetivo/s	Estudio: alcance, abordaje	Conclusiones
5	Grenni P ⁴¹ 2022 (Italia)	Antimicrobial resistance in rivers: a review of the genes detected and new challenges	Revisar los antibióticos y genes de resistencia antibiótica más frecuentes identificados y medidos en ríos. Discutir factores que pueden aumentar la resistencia a antibióticos, entre ellos el cambio climático.	Revisión crítica de la literatura científica sobre el tema estudiado.	La resistencia a antibióticos en combinación con el cambio climático es probablemente una de las principales crisis a enfrentar en el futuro.
6	de Jongh EJ ⁴³ 2022 (Canadá)	One Health, One Hive: A scoping review of honey bees, climate change, pollutants, and antimicrobial resistance	Examinar el rango, extensión y naturaleza de la literatura publicada sobre la relación entre resistencia antimicrobiana y abejas melíferas en el contexto del cambio climático y los contaminantes ambientales a través de un enfoque One Health (Una Salud).	Revisión sistemática de acuerdo a criterios PRISMA tras búsquedas realizadas en Embase, MEDLINE, Scopus, AGRICOLA. Los duplicados se identificaron en DistillerSR.	Se desvela la necesidad de investigaciones más amplias para comprender la asociación de la resistencia antimicrobiana, el cambio climático, la contaminación ambiental y la salud de las abejas melíferas en el contexto de Una Salud.
7	Kusi J ⁴⁰ 2022 (EEUU)	Antimicrobial resistance development pathways in surface waters and public health Implications	Identificar los principales componentes de las vías de resistencia antimicrobiana en la superficie de aguas y sus implicaciones en la salud pública.	Revisión narrativa de artículos revisados por pares.	La amenaza para la salud pública de la resistencia antimicrobiana puede crecer a medida que los patógenos se adaptan en los sistemas acuáticos a los residuos de antibióticos, contaminantes, y a los efectos del cambio climático. El uso innecesario de antibióticos aumenta el riesgo de resistencia, y debe fomentarse su uso adecuado para disminuir el riesgo.
8	Lambraki I ⁴⁷ 2022 (Suecia)	Governing antimicrobial resistance in a changing climate: a participatory scenario planning approach applied to Sweden in 2050	Explorar futuros alternativos y acciones necesarias para abordar con éxito la resistencia antimicrobiana en un entorno climático cambiante en el año 2050, utilizando como caso un país de altos ingresos como Suecia.	Estudio cualitativo de participación de expertos de múltiples sectores en talleres y entrevistas, con planificación de escenarios futuros, prioridades estratégicas y acciones necesarias para hacer frente a la resistencia antimicrobiana en relación con el cambio climático.	El enfoque participativo en la planificación de escenarios permitió identificar la necesidad de fomentar la colaboración mundial entre múltiples sectores para abordar de forma efectiva la resistencia antimicrobiana y cambio climático juntos, promover la salud y prevenir la enfermedad, y lograr objetivos de desarrollo sostenible para abordar de manera efectiva la resistencia antimicrobiana en un clima cambiante. Tomar medidas inmediatas para abordarla ayudará a construir resiliencia frente a los cambios provocados por el cambio climático, y a garantizar la provisión de alimentos, salud y bienestar general.



Id	1 ^{er} Autor ^{Ref.} Año (Localización)	Título	Objetivo/s	Estudio: alcance, abordaje	Conclusiones
9	Li Z ²⁸ 2022 (China)	Climate warming increases the proportions of specific antibiotic resistance genes in natural soil ecosystems	Investigar cómo afecta el calentamiento climático (+ 4°C) a la dinámica temporal en la abundancia, diversidad y composición de genes de resistencia antibiótica en el suelo de bosques [natural vs. experimental (plantaciones)] a lo largo de 3 estaciones (verano, otoño e invierno). Evaluar como impactan las fluctuaciones de T ^a en los patrones de resistencia antibiótica.	Estudio experimental de simulación de calentamiento climático con un aumento de la temperatura de 4°C a lo largo de tres estaciones en grupos aleatorios de ecosistemas de bosque natural y de plantación en China.	El calentamiento climático simulado aumentó las proporciones de genes de resistencia antibiótica específicos en suelos forestales, siendo altamente dependientes de las estaciones.
10	Sánchez-Cid C ²⁷ 2022 (Polonia)	Environmental and Anthropogenic Factors Shape the Snow Microbiome and Antibiotic Resistome	Evaluar el efecto del turismo de invierno en los ecosistemas microbianos en la nieve.	Estudio experimental metagenómico con muestras de nieve sujetas a diferentes niveles de actividades antropogénicas y bosques circundantes de las montañas Sudety en Polonia.	La actividad antropogénica podría ser una fuente indirecta de contaminación ambiental y estimular el desarrollo de resistencia a los antibióticos en el microbioma de la nieve que posteriormente podría diseminarse a través de la atmósfera y al derretirse la nieve.
11	Sorn S ²⁶ 2022 (Japón)	Potential impact factors on the enhancement of antibiotic resistance in a lake environment	Investigar el efecto de la T ^a , tiempo de exposición y fuentes de carbono sobre la inducción de resistencia en <i>E. coli</i> , bajo concentraciones subletales de norfloxacino.	Estudio experimental con muestras de agua del lago Kahokugata de Japón. Test de susceptibilidad a norfloxacino en los cultivos aislados de <i>E. coli</i> .	La contaminación orgánica de aguas residuales en el medioambiente del lago es una posible causa de aumento de resistencia a antibióticos, incluso en concentraciones subletales. Un tiempo de exposición más largo aumentará la posibilidad de inducción de resistencia.
12	Weldon I ⁴⁶ 2022 (Internacional)	Governing global antimicrobial resistance: 6 key lesson from the Paris climate agreement	Reflexionar sobre la resistencia antimicrobiana como una amenaza transfronteriza mundial y extraer lecciones clave de otros desafíos como el cambio climático para construir una acción global colectiva preventiva.	Artículo de opinión que compara el Acuerdo Climático de París con los esfuerzos globales existentes sobre resistencia antimicrobiana.	Los líderes mundiales deben tomar medidas de acción ambiciosas para proteger los antimicrobianos como un preciado recurso compartido para evitar la resistencia antimicrobiana y prevenir esta emergencia



Id	1 ^{er} Autor ^{Ref.} Año (Localización)	Título	Objetivo/s	Estudio: alcance, abordaje	Conclusiones
13	Zheng D ²⁵ 2022 (China)	Metagenomics highlights the impact of climate and human activities on antibiotic resistance genes in China's estuaries	Investigar los patrones de distribución estacional y espacial de genes de resistencia antibiótica (GRA), cuantificar la contribución de variables ambientales a los perfiles de GRA, y determinar los factores dominantes que impulsan su prevalencia en estuarios.	Estudio del perfil de resistencia a antibióticos en 16 estuarios de China durante las estaciones seca y húmeda de 6 zonas climáticas, y su posible relación con factores ambientales mediante técnicas de metagenómica.	Se observó un mayor número y diversidad de genes de resistencia a antibióticos durante la estación seca. Un aumento de la temperatura se relacionó con un menor número de genes de resistencia a antibióticos.
14	Allel K ⁴² 2021 (Reino Unido)	Exploring the relationship between climate change and antimicrobial-resistant bacteria: to what extent does this present a current and long-term threat to population health?	Explorar la asociación entre cambio climático y resistencia antimicrobiana y su papel en la salud humana a través del papel de la Tª, humedad y presencia de metales en el medioambiente.	Revisión sistemática basada en PubMed.	Dado que las características medioambientales debidas al cambio climático pueden favorecer la supervivencia de las bacterias, la carga sanitaria provocada por la resistencia antimicrobiana y cambio climático podría empeorar en el futuro. Son necesarias intervenciones gubernamentales y de la población para su prevención.
15	Burnham JP ³⁹ 2021 (EEUU)	Climate change and antibiotic resistance: a deadly combination	Discutir observaciones en relación a la asociación entre cambio climático y resistencia antibiótica.	Revisión narrativa sobre la relación entre cambio climático y resistencia antibiótica.	El cambio climático es un problema de justicia social y su progresión no mitigada afectará de forma desproporcionada a la salud y el bienestar de las personas en países de ingresos bajos y medios a nivel global. La resistencia a antibióticos y el cambio climático están íntimamente vinculados. Las precipitaciones intensas favorecen la mutagénesis bacteriana y la expresión de genes de resistencia a antibióticos.
16	Grilo ML ²⁴ 2021 (Portugal)	Climatic Alterations Influence Bacterial Growth, Biofilm Production and Antimicrobial Resistance Profiles in <i>Aeromonas</i> spp.	Evaluar la influencia de cambios en la Tª y pH sobre la producción de biofilm, el perfil de resistencias y el crecimiento de <i>Aeromonas</i> spp en cultivos puros y mixtos, y valorar su impacto futuro.	Simulación de ecosistemas utilizando muestras de agua dulce de ríos del distrito de Lisboa, en cultivos puros y mixtos de <i>Aeromonas</i> spp en ambientes con diversos valores de Tª y de pH.	Las alteraciones climáticas pueden aumentar la proliferación y virulencia y modular la expresión de resistencia fenotípica de géneros bacterianos como <i>Aeromonas</i> . Esta información es fundamental para predecir y prevenir futuros brotes y efectos nocivos que puedan tener en poblaciones humanas y animales.



Id	1 ^{er} Autor ^{Ref.} Año (Localización)	Título	Objetivo/s	Estudio: alcance, abordaje	Conclusiones
17	Güvenir M ²³ 2021 (Chipre)	Do seasonal changes and climate effect the prevalence of antibiotic resistance of <i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii</i> complex?	Determinar <i>Actinobacter calcoaceticus-baumannii</i> complex aisladas en el Hospital Universitario Próximo Oriente de Chipre y su posible variación con la estacionalidad y otros factores climáticos.	Estudio retrospectivo de prevalencia de infecciones por <i>Actinobacter calcoaceticus-baumannii</i> complex resistentes a antibióticos durante el período de 2016 a 2019 en el Hospital Universitario Próximo Oriente de Chipre y su posible variación con la estacionalidad y otros factores climáticos.	Las infecciones <i>Actinobacter calcoaceticus-baumannii</i> complex y la resistencia a carbapenémicos de <i>Actinobacter calcoaceticus-baumannii</i> complex aumenta en los meses de verano.
18	Harring N ³⁸ 2021 (Reino Unido)	The social dilemmas of climate change and antibiotic resistance: an analytic comparison and discussion of policy implications	Proporcionar una comparación analítica entre la literatura teórica y la realidad del cambio climático y la resistencia antibiótica. También, presentar una comparación conceptual entre ambos dilemas sociales.	Análisis narrativo del cambio climático y la resistencia antibiótica utilizando la teoría del juego como base conceptual	Ante el problema mundial del cambio climático y la resistencia antimicrobiana, son clave los acuerdos internacionales vinculantes y las instituciones para coordinar iniciativas nacionales o locales.
19	Nascimento L ²² 2021 (Brasil)	Amazon deforestation enriches antibiotic resistance genes	Valorar el impacto de los cambios en la explotación del suelo sobre el resistoma del suelo, en la selva amazónica.	Estudio experimental analítico de 48 muestras de suelo del Amazonas (unos 800 millones de secuencias), análisis químico, extracción del ADN total y secuenciación genómica. Cribado de genes de resistencia a antibióticos.	La deforestación del Amazonas enriqueció el suelo de genes de resistencia a antibióticos y las alteraciones antropogénicas pueden ejercer presión selectiva sobre comunidades microbianas y expandir el resistoma del suelo.
20	Pepi M ³⁷ 2021 (Italia)	Antibiotic-Resistant Bacteria in Aquaculture and Climate Change: A Challenge for Health in the Mediterranean Area	Describir el aumento y diseminación de resistencia antibiótica en el Área Mediterránea dada la preocupación creciente por su calentamiento debido al cambio climático. Proponer una intervención "One health" para contrarrestarlo.	Artículo de revisión sobre la resistencia antibiótica bacteriana y el cambio climático en acuicultura en el área Mediterránea. La acuicultura en la cuenca mediterránea implica algunos problemas críticos, uno de los cuales está representado por la resistencia a los antibióticos debido a la utilización de antibióticos en animales. Destaca la aparición de cepas bacterianas resistentes y la transferencia de resistencia a patógenos humanos.	Dos acciones conjuntas pueden mejorar las condiciones del área mediterránea en materia de salud pública: 1) disminuir el uso de antibióticos en acuicultura, mejorando el cuidado de los peces y fomentando la higiene de las instalaciones; 2) considerar la necesidad de acciones para controlar el cambio climático, eliminando la producción de CO2 como principal intervención en el control de la T ^a y evitar el aumento dramático de 3-4 °C para 2030.



Id	1 ^{er} Autor ^{Ref.} Año (Localización)	Título	Objetivo/s	Estudio: alcance, abordaje	Conclusiones
21	Gudipati S ³⁶ 2020 (EEUU)	Can the One Health Approach Save Us from the Emergence and Reemergence of Infectious Pathogens in the Era of Climate Change: Implications for Antimicrobial Resistance?	Reflexionar sobre la posibilidad de reducir la carga de enfermedades infecciosas y la resistencia antimicrobiana en la era del cambio climático con implicaciones para la resistencia antimicrobiana, mediante el enfoque "One health".	Revisión narrativa sobre las estrategias "One health" para reducir la resistencia antimicrobiana en relación al cambio climático. Aproximación que reconoce la salud de las personas en estrecha relación con la salud de los animales y el medioambiente.	El concepto "One Health" está ganando reconocimiento global como una forma eficaz para luchar contra los problemas de salud en la interfaz humano-animal-medio ambiente. Además de la necesidad de comunicación, colaborar y coordinar actividades por los profesionales de estos sectores, se requiere el apoyo del sistema legislativo y sanitario para ayudar a fortalecer la educación y conciencia.
22	Lee S ²¹ 2020 (EEUU)	Residential urban stormwater runoff: A comprehensive profile of microbiome and antibiotic resistance	Analizar la relación entre la intensidad de la lluvia y densidad de <i>E. coli</i> (indicador fecal) en 4 salidas del sistema de alcantarillado en EEUU.	Estudio experimental analítico de muestras obtenidas en 4 salidas del sistema de alcantarillado en EEUU (Columbus, Ohio), durante la primavera y verano de 2017. Se utilizó una aproximación metagenómica para analizar perfiles microbianos y resistoma.	Las precipitaciones extremas contribuyen a altas concentraciones de <i>E. coli</i> en aguas pluviales y mostraron un perfil variable con elementos genéticos móviles. Las bacterias fecales de rumiantes y asociadas a humanas fueron dominantes. Las aguas pluviales pueden contribuir a la transmisión de patógenos y resistencia antibiótica en aguas superficiales cercanas.
23	McGough SF ³³ 2020 (Europa)	Rates of increase of antibiotic resistance and ambient temperature in Europe: a cross-national analysis of 28 countries between 2000 and 2016	Cuantificar el papel de la temperatura, espacial y temporalmente, como modulador mecánico de la transmisión de microbios resistentes a los antibióticos.	Análisis ecológico de la evolución de la resistencia antibiótica en <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , en 28 países de Europa. Se evaluó su asociación con el efecto de la Tª y otros factores.	Se encontró evidencia de que un efecto a largo plazo de la Tª ambiental mínima sobre los antibióticos aumenta la tasa de resistencia en Europa. El aumento de Tª a nivel mundial puede acelerar la propagación de la resistencia, complicando esfuerzos de mitigación.
24	Reverter M ⁴⁵ 2020 (Francia)	Aquaculture at the crossroads of global warming and antimicrobial resistance	Explorar la compleja interacción entre el calentamiento global y la aparición de resistencia antimicrobiana en la acuicultura.	Metaanálisis para evaluar la influencia de la temperatura sobre la mortalidad de animales acuáticos infectados con bacterias patógenas habituales en piscifactorías; y revisión sistemática para estimar la abundancia de resistencia a antibióticos existente en ambientes de acuicultura, y registrar un índice de multiresistencia a antibióticos en 40 países.	Los índices de resistencia antimicrobiana en acuicultura se correlacionan con los de bacterias de la clínica humana, Tª y vulnerabilidad climática de los países. Los peces cultivados presentan mortalidades más altas a Tª cálidas.



Id	1 ^{er} Autor ^{Ref.} Año (Localización)	Título	Objetivo/s	Estudio: alcance, abordaje	Conclusiones
25	Rodríguez Verdugo A ³⁵ 2020 (EEUU)	Compounding Effects of Climate Warming and Antibiotic Resistance	Examinar la asociación entre cambio climático y resistencia antibiótica: 1) describir la respuesta fisiológica a la T ^a sobre el comportamiento celular, la tolerancia antibiótica y persistencia; 2) conocer la asociación entre el estrés termal y la evolución y mantenimiento de la resistencia antibiótica; 3) explorar cómo los cambios locales y globales en la T ^a se asocian con aumentos en la resistencia antibiótica.	Revisión bibliográfica sintetizando resultados de estudios de laboratorios, hospitales y medioambientales, sobre la relación entre cambio climático y resistencia antibiótica.	Es probable que los cambios de temperatura conduzcan a una adaptación térmica en las bacterias que puede provocar una mayor resistencia a antibióticos. Aunque la mayoría no son patógenas, sirven como reservorio de genes de resistencia que pueden transmitirse a las patógenas. Es necesario un enfoque multidisciplinar y multinivel que considere los efectos de la temperatura.
26	Kaba HEJ ⁴⁴ 2019 (Alemania)	Thinking outside the box: Association of antimicrobial resistance with climate warming in Europe-A 30 country observational study	Determinar si la exposición a efectos temporales del cambio climático está asociado con un aumento en la prevalencia de resistencia antimicrobiana en patógenos clínicamente relevantes.	Estudio observacional transversal en 30 países europeos. Se determinó la prevalencia de resistencia a carbapenémicos de <i>P. aeruginosa</i> (CRPA), <i>K. pneumoniae</i> (CRKB), <i>E. coli</i> multirresistente (MREC), y <i>S. aureus</i> resistente a metilicina (MRSA) a lo largo de seis años (2011-2016) y los registros de T ^a estacionales (1991-2015). Se analizó la posible asociación entre la prevalencia de resistencia y variables climáticas mediante análisis bi y multivariante teniendo en cuenta factores de confusión sanitarios y socioeconómicos.	Se identificó una asociación novedosa entre la resistencia antimicrobiana y los factores climáticos en Europa, que revela dos aspectos: los factores climáticos contribuyen significativamente a la explicación de la resistencia antimicrobiana en diferentes tipos de sistemas de salud, mientras que el calentamiento climático podría aumentar la transmisión de resistencias, en particular CRPA.
27	Yang Y ²⁰ 2019 (China)	Bacterial community and climate change implication affected the diversity and abundance of antibiotic resistance genes in wetlands on the Qinghai-Tibetan Plateau	Evaluar factores determinantes de genes de resistencia antibiótica (GRA): 1) determinar si pueden ser detectados y si presentan heterogeneidad espacial; 2) examinar la influencia de la comunidad microbiana y factores medioambientales, en la diversidad y geografía de GRA; 3) valorar la relación entre factores climáticos (ej. muestras de suelo y T ^a) y la diversidad y abundancia de GRA para comprender los efectos del cambio climático en los GRA.	Estudio experimental en 32 humedales heterogéneos en la meseta tibetana Qinghai (abarca 2463 Km). Se analizaron: factores medioambientales en las muestras de suelo (composición, conductividad, pH, otras características fisicoquímicas, análisis colorimétrico); extracción de DNA y determinación de genes; elementos genéticos móviles, etc.	El cambio climático y los factores antropogénicos influyen en el perfil de genes de resistencia a antibióticos y su distribución a través de las comunidades bacterianas.



Id	1 ^{er} Autor ^{Ref.} Año (Localización)	Título	Objetivo/s	Estudio: alcance, abordaje	Conclusiones
28	MacFadden D ³² 2018 (EEUU)	Antibiotic resistance increases with Local temperature	Explorar el papel del clima (temperatura) y factores adicionales en la distribución de la resistencia a los antibióticos en Estados Unidos	Estudio ecológico descriptivo del efecto de la temperatura y otros factores adicionales sobre la distribución de resistencia a antibióticos en distintas regiones de Estados Unidos.	Un incremento de 10°C en la T ^a se relacionó con aumento de la resistencia a antibióticos de 4,2% para <i>E. coli</i> , 2,2% para <i>K. pneumoniae</i> y 2,7% para <i>S. aureus</i> . Estos hallazgos sugieren que las previsiones actuales sobre la carga de la resistencia a los antibióticos podrían estar significativamente subestimadas ante el aumento de la población y el cambio climático.
29	Ratajczak M ¹⁹ 2010 (Francia)	Influence of hydrological conditions on the <i>Escherichia coli</i> population structure in the water of a creek on a rural watershed	Investigar los efectos de varias condiciones hidrológicas en la estructura de la población de <i>E. coli</i> aislada de agua de un arroyo en una pequeña cuenca rural con pastos y actividad agrícola en el norte de Francia.	Estudio experimental con muestras de agua de arroyo en la cuenca "Le Bébec" (Alta Normandía, Francia) en diferentes periodos con distintas condiciones hidrográficas (periodos de sequedad v eventos de lluvia). Se enumeraron y se determinaron los tipos de <i>E. coli</i> aislados, la presencia de genes y test de resistencia a antibióticos.	La población de <i>E. coli</i> en el agua no es estable, depende de las condiciones hidrológicas sobre el uso del terreno de la cuenca, del origen e intensidad de la contaminación por bacterias fecales. Tras las lluvias, un aumento de la contaminación fecal estuvo acompañado de una modificación de la distribución de filogrupos en la población de <i>E. coli</i> .



5. DISCUSIÓN

Se ha llevado a cabo un estudio de revisión de los artículos publicados centrado en la asociación de dos crisis globales, el cambio climático y la resistencia antibiótica, que suponen un grave problema de salud pública y son una preocupación creciente.

Cabe resaltar que a pesar del amplio periodo del estudio con fecha final el 31 de enero de 2023, sin haber limitado la fecha de inicio, la mayoría de los artículos incluidos en este trabajo son recientes, con la mayor frecuencia de publicación en el último año, lo que puede deberse a la preocupación creciente por el impacto que pueda tener el cambio climático en la resistencia antibiótica. Aunque no se pueda relacionar con patrones geográficos de resistencia, por el tema que se aborda en este estudio, nos pareció conveniente describir la localización geográfica de las publicaciones. La amplia distribución geográfica de origen de los artículos sugiere además el carácter global de la preocupación por esta grave amenaza para la salud humana, animal y el medioambiente, aunque sin representación de los países con menos recursos que por otra parte pudieran ser los que sufran las peores consecuencias del problema.

El uso excesivo y el mal uso de antibióticos, incluido su uso con dosis subterapéuticas, ha sido considerado durante muchos años la principal causa de resistencia antibiótica y las medidas adoptadas para reducirla iban dirigidas a mejorar su uso. Sin embargo, en la actualidad se reconoce la presión selectiva que puede ejercer el cambio climático sobre los patógenos en distintos entornos o ecosistemas, y en relación con él las actividades antropogénicas en el medio ambiente.



5.1. COMPONENTES DEL CAMBIO CLIMÁTICO ASOCIADOS A LA RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

El componente de la crisis climática estudiado con mayor frecuencia en los artículos revisados fue el calentamiento climático o en relación con él, la influencia de las variaciones de T^a sobre la resistencia antibiótica en diferentes ecosistemas^{23-26,28-30,32-35,41,42,44,45}. Otro componente importante estudiado con menor frecuencia fue la influencia de fenómenos meteorológicos extremos (lluvias intensas, inundaciones, escorrentías, monzones, etc.) en la resistencia antibiótica^{21,31,39}.

Respecto al primer componente indicado, cabe destacar cuatro artículos en especial que abarcan distintas áreas geográficas, el estudio de MacFadden DR et al (2018) desarrollado en EEUU³², un estudio observacional transversal en 30 países europeos realizado por Kaba H et al (2019)⁴⁴, el estudio transnacional también en Europa (28 países) desarrollado por McGough SF et al (2020)³³ y el estudio llevado a cabo en China por Li W et al (2023)³⁴.

MacFadden et al³², por un lado, utilizaron una gran base de datos pública de resistencia a antibióticos de hospitales, laboratorios y unidades para su vigilancia. Por otro lado, se utilizó el código postal para vincularlo a los datos climáticos locales de las bases de datos nacionales. Estudiaron el papel del clima (T^a) y otros factores en la distribución de la resistencia antibiótica de patógenos humanos (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*) en los 48 estados de EEUU. Se definió la resistencia como el porcentaje de cada patógeno que no era susceptible a un antibiótico particular. Encuentran que el aumento de la T^a mínima se asocia con incrementos en la



resistencia antibiótica para la mayoría de las clases de antibióticos, tanto en formulaciones orales como intravenosas, y con los patógenos estudiados. Así, en las distintas regiones, un incremento de 10°C se asocia con un incremento significativo de la resistencia antibiótica del 5,1%; 3,4% y 3,1% para *E. coli*, *K. pneumoniae* y *S. aureus* respectivamente. Por ello, estos autores sugieren que el aumento regional de T^a y el cambio climático futuro pueden modificar y potencialmente acelerar la propagación de resistencias a antibióticos.

En Europa se llevaron a cabo estudios similares^{33,44}. Kaba et al (2020) llevaron a cabo un estudio observacional para investigar la relación entre la prevalencia de resistencia antimicrobiana de 4 especies bacterianas carbapenem resistentes (CR); *Pseudomonas aeruginosa* CR, *Klebsiella pneumoniae* CR, *Escherichia coli* multiresistente y *Staphylococcus aureus* meticilina resistentes en 30 países europeos⁴⁴. Tras dividir en dos grupos la



Figura 12. Países incluidos en la muestra (n= 30), de color blanco (NO: norte y oeste), color negro (SE: sur y este). (Adaptada de ref.⁴⁴)

muestra de países (figura 12): 1) del norte y oeste (NO), 2) del sur y del este (SE), estudiaron la prevalencia de la resistencia antimicrobiana de 6 años. Utilizaron el histórico de la T^a media mensual clasificándola en [cálida (mayo-octubre) y fría (enero-abril, noviembre y diciembre)], considerando los valores de T^a (1991-2015).



Sus resultados están de acuerdo con los obtenidos por MacFadden et al en EEUU³². Sugieren una asociación entre la variabilidad de la T^a espacial y la resistencia antibiótica en Europa, que explica de forma parcial la varianza de la resistencia en 3 especies bacterianas, incluyendo CR (*K. pneumoniae*), resistencia a meticilina (*S. aureus*) y MDR (*E. coli*). Estiman que la prevalencia de *P. aeruginosa* CR podría duplicarse para 2039 en algunos países del grupo NO que es más probable que experimenten un cambio climático más intenso⁴⁴.

El otro estudio a destacar sobre la asociación entre el aumento de la resistencia antibiótica y la T^a ambiente, es el llevado a cabo también en países europeos por McGough et al (2020)³³, que está en línea con el desarrollado por MacFadden et al en EEUU³². En él utilizan una base de datos compleja de la red europea de vigilancia antimicrobiana (EARS-Net, European antimicrobial resistance surveillance network), para identificar las tasas de variación de la resistencia antimicrobiana en 28 países de Europa que podían haber sido moduladas por la T^a ambiente, durante los años 2000-2016. Se evalúa el impacto de la T^a mínima espacial y temporalmente, y consideran además otros factores como la densidad de población, el consumo de antibióticos, etc. Este estudio evidencia que las temperaturas ambiente más cálidas en general están asociadas con mayores tasas de resistencia para *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*³³.

De forma similar, Li W et al (2023) exploran la asociación de la resistencia antibiótica con la T^a regional y sus variaciones a lo largo del tiempo en 28 regiones de China durante el periodo 2005 a 2019, mediante modelos de regresión logarítmica lineal tras ajustar por factores socioeconómicos, de



servicios sanitarios y ambientales. Analizan la prevalencia de las bacterias CR *Acinetobacter baumannii* (ABCR), *Klebsiella pneumoniae* (KPCR) y *Pseudomonas aeruginosa* (PACR), con datos obtenidos de la red de vigilancia antimicrobiana de China (CHINET, China antimicrobial surveillance network)³⁴. En este estudio un aumento de 1°C en la Tª ambiente media se asocia con un aumento en la prevalencia (IC 95%) de: 1,14 (1,07-1,23) para KPCR y 1,06 (1,03-1,08) para PACR. Los cambios anuales de la Tª ambiente regional media tienen un efecto acumulativo sobre la resistencia a los antibióticos, siendo la suma de cuatro años la que muestra el mayor efecto³⁴.

La influencia del calentamiento climático en la resistencia antibiótica también fue investigada en otros entornos (acuáticos^{24–26,30,41}, suelos^{19,20,22,28}).

Por ejemplo, Yu Q et al (2023), mediante secuenciación metagenómica (figura

13) exploran cómo influye el aumento gradual de Tª en los perfiles de genes de resistencia antibiótica y elementos genéticos móviles en muestras de agua del río

Amarillo (China)³⁰.

Yu Q et al, encuentran que el 37% de los genes de

resistencia antibiótica y el 42% de los elementos genéticos móviles pueden predecirse en función de la Tª. La abundancia de 20 genes de resistencia y de ellos 5 de alto riesgo, aumenta al aumentar la Tª y, genes de multiresistencia

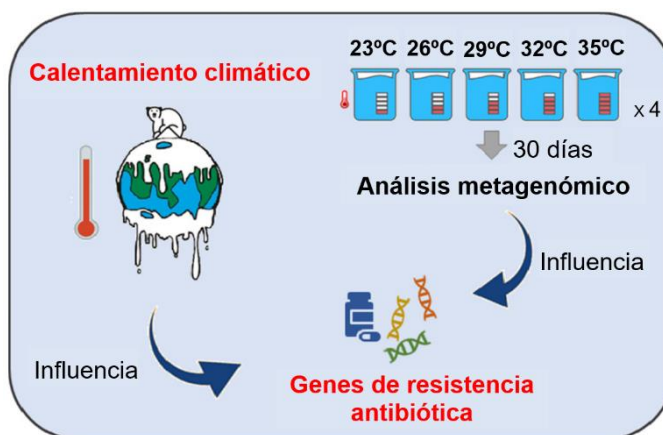


Figura 13. Análisis metagenómico para explorar la influencia del cambio climático (simulación mediante aumento gradual de Tª) en el perfil de genes de resistencia antibiótica. (Adaptada de ref.³⁰)



y de resistencia a tetraciclinas aumentan de forma más rápida. Afirman que el aumento gradual de la T^a puede reducir la diversidad de genes de resistencia antibiótica, pero aumentar su cantidad³⁰.

Los estudios específicos sobre los fenómenos meteorológicos extremos incluidos en este trabajo son escasos^{21,31,39}. Al respecto, Burnham JP et al (2021) afirman que las precipitaciones intensas favorecen las mutaciones bacterianas y la expresión de genes de resistencia a los antibióticos³⁹. Mao G et al (2023) encuentran que los glaciares con predominio de monzones presentan mayor riesgo de diseminación de bacterias multirresistentes asociadas a elementos genéticos móviles al derretirse³¹.

Lee S et al (2020) estudiaron la relación entre la intensidad de la lluvia y la densidad de *E. coli* (como indicador de contaminación fecal) en muestras de aguas pluviales urbanas tomadas en cuatro salidas de la red de alcantarillado en Columbus, Ohio (EEUU). En un subconjunto de las muestras hacen análisis metagenómico en busca de los perfiles microbianos y de resistoma. Encuentran una relación positiva significativa entre la densidad de *E. coli* y la intensidad de la lluvia. Detectan los filos Protobacteria y Actinobacteria como bacterias dominantes y una amplia gama de genes de resistencia antibiótica, entre ellos y de forma ubicua, genes de resistencia a antibióticos β -lactámicos²¹.

Este último estudio, además de considerar la relación entre resistencia antibiótica y fenómenos meteorológicos extremos (lluvia profusa), también valora la contaminación por bacterias fecales humanas y animales²¹. Por ello, también podría haberse considerado en el siguiente subapartado.



5.2. FACTORES ANTROPOGÉNICOS MEDIOAMBIENTALES ASOCIADOS A LA RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

Los antibióticos liberados al medioambiente pueden ejercer una presión selectiva sobre las bacterias presentes en él y favorecer el desarrollo y dispersión de resistencias a estos fármacos, que a su vez puede ser modulada por el cambio climático. Las bacterias resistentes a antibióticos y los genes de resistencia antibiótica que se generan debido al uso de antibióticos en humanos y animales se emiten a través de las excretas y llegan a aguas superficiales, aguas residuales y al suelo¹⁶.

Kusi J et al (2020) afirman que los centros sanitarios, entornos agrícolas, alimentos y vida silvestre son los principales vehículos de la resistencia antimicrobiana, mientras que los residuos de antibióticos, metales pesados y el cambio climático sirven como impulsores de la resistencia antimicrobiana en las aguas superficiales (figura 14)⁴⁰.

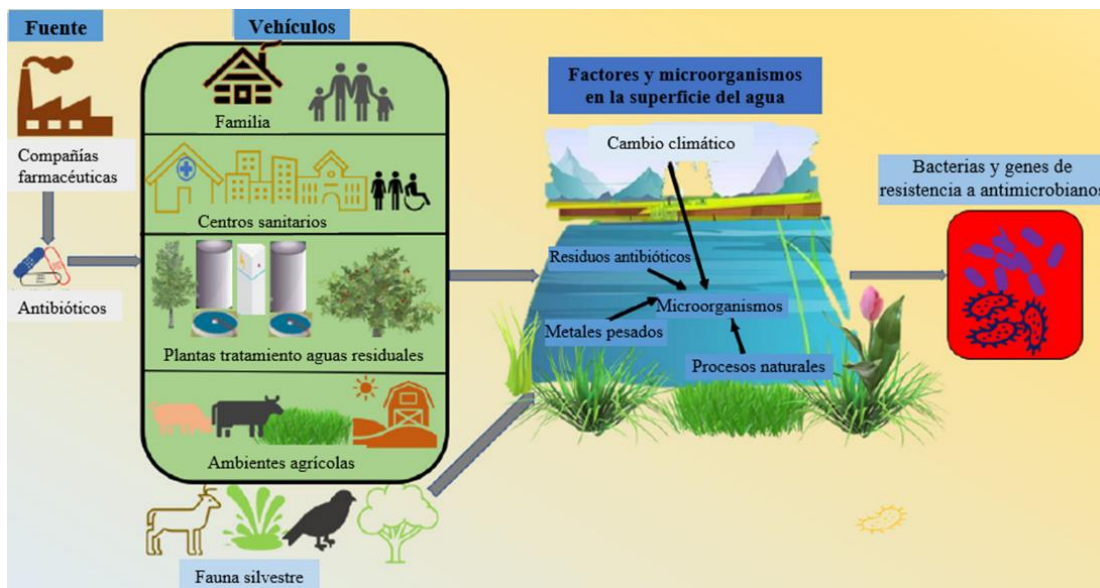


Figura 14. Vías de desarrollo de resistencia antimicrobiana (fuentes, vehículos, factores determinantes) (Adaptada de ref.⁴⁰)



Otros autores también consideran las actividades antropogénicas y los factores determinantes en la resistencia antibiótica en relación con el cambio climático en entornos acuáticos (un lago²⁶, el agua de un arroyo en un entorno rural¹⁹ o humedales²⁰).

Además, Nascimento L et al (2021) estudian el efecto de la deforestación en la selva amazónica en la resistencia antibiótica, con los cambios que supone en las características de los suelos. Los cambios en el suelo modulados por el cambio climático aumentan la diversidad microbiana y la abundancia de genes de resistencia²².

Es importante tener en cuenta otra actividad humana, la acuicultura, cuyos efectos pueden ser relevantes en la resistencia antibiótica y que pueden ser también modulados por el calentamiento climático. La acuicultura conlleva prácticas como el uso habitual de antibióticos en la prevención y tratamiento de los peces con la finalidad de aumentar su producción. Respecto a las expectativas de esta actividad industrial productiva en crecimiento, se espera que duplique su producción en el año 2030³⁷. Reverter M et al (2020)⁴⁵ y Pepi M y Focardi M (2021) estudian el impacto del calentamiento global en la acuicultura³⁷.

Cabe resaltar el trabajo de Pepi M y Focardi M (2021) sobre los efectos del cambio climático en la acuicultura en el área Mediterránea, en relación con la resistencia antibiótica³⁷. El mar Mediterráneo es uno de los ecosistemas más amenazados por su sensibilidad al cambio climático. Supone un “punto caliente” en términos de cambio climático y de resistencia antibiótica en acuicultura que en esta área puede estar amplificada significativamente. Se ha



encontrado una asociación entre la utilización de antibióticos en animales, el desarrollo de cepas bacterianas resistentes y su transferencia a patógenos humanos. El cambio climático y las temperaturas aumentadas llevan a una adaptación de las bacterias provocando la emergencia de la resistencia antibiótica y la necesidad de reducir el uso de antibióticos en acuicultura³⁷.

5.3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Entre las limitaciones del estudio destaca la escasez de estudios con la validez necesaria para establecer la causalidad entre el cambio climático y la resistencia a antibióticos que resalta la necesidad de estudios aleatorios controlados específicos. Por otro lado, al posible sesgo de selección que puede ocurrir en los estudios de revisión, habría que añadir el hecho de que la selección de los artículos la hizo solo una persona, que se justifica por tratarse de un trabajo fin de máster. Para reducirlo, se hizo una búsqueda y selección cuidadosa, y la identificación de duplicados utilizando una herramienta de libre acceso, como se ha indicado en el apartado de metodología. Además, hay que considerar el posible sesgo de información, a pesar de que la extracción de información también fue muy cuidadosa.



6. CONCLUSIONES

1. El impacto del calentamiento climático y en relación con él, el aumento de temperatura en distintos entornos medioambientales sobre la resistencia antibiótica, se ha identificado como el componente relacionado con el cambio climático más estudiado en la literatura científica revisada.
2. El aumento de la T^a facilita el crecimiento bacteriano y la transferencia horizontal de genes y de elementos genéticos móviles, sin embargo, esto no permite establecer de forma imperativa la asociación causal entre T^a medioambiental y resistencia antibiótica.
3. Los antibióticos y sus residuos son contaminantes medioambientales que ejercen una presión selectiva sobre las bacterias en diferentes ecosistemas aumentando su resistencia antibiótica.
4. La abundancia de genes de resistencia a antibióticos en diferentes ecosistemas, se relacionan con actividades humanas (industriales, agrícolas, ganaderas, domésticas, etc.) y, en asociación con factores determinantes como el calentamiento climático favorecen el desarrollo, diseminación y persistencia de resistencia antibiótica.
5. Aunque los estudios sobre la relación entre el cambio climático y la resistencia a antibióticos permiten hacer predicciones, no son concluyentes. Por tanto, son necesarias investigaciones más precisas para comprender mejor la naturaleza de esta asociación.



7. BIBLIOGRAFÍA

1. Diccionario de la lengua española, RAE. Antibiótico, antibiótica | Diccionario de la lengua española [Internet]. «Diccionario de la lengua española» - Edición del Tricentenario. 2022 [citado 18 de junio de 2023]. Disponible en: <https://dle.rae.es/antibiótico>
2. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:268-81.
3. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2010;74:417-33.
4. Lee C. The antibiotic resistance crisis. *P&T.* 2015;40:277-83.
5. Antibiotic Resistance & Patient Safety Portal | CDC [Internet]. 2021 [citado 18 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/hai/data/portal/AR-Patient-Safety-Portal.html>
6. del Pozo JL, Sadaba B, Azanza JR. Antibióticos generalidades. En: Velázquez Farmacología Básica y Clínica. Lorenzo P, Morano A, Leza JC, Lizasaín I, Moro MA, Portolés A. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2017. p. 715-27.
7. Oromí J. Resistencia bacteriana a los antibióticos. *Medicina Integral.* 2000;36:367-9.
8. Ghosh D, Veeraraghavan B, Elangovan R, Vivekanandan P. Antibiotic Resistance and Epigenetics: More to It than Meets the Eye - PubMed. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64:e02225-19.
9. Walsh TR. A one-health approach to antimicrobial resistance. *Nat Microbiol.* 2018;3:854-5.
10. Global Leaders Group on Antimicrobial Resistance. Antimicrobial Resistance and the Climate Crisis [Internet]. 2021. Disponible en: https://www.amrleaders.org/docs/librariesprovider20/translations/glg-infonote-climate_es.pdf?Status=Master&sfvrsn=59b09a9a_12
11. Adedeji O, Reuben O, Olatoye O. Global climate change. *J Geoscience Environment Protec.* 2014;2:114-22.
12. Romanello M, Di Napoli C, Drummond P, Green C, Kennard H, Lampard P, et al. The 2022 report of the Lancet Countdown on health and climate change: health at the mercy of fossil fuels. *Lancet.* 2022;400:1619-54.
13. World Health Organization. Regional Office for Europe. Heat and health in the WHO European Region: updated evidence for effective prevention [Internet]. World Health Organization. Regional Office for Europe; 2021 [citado 18 de junio de 2023]. 176 p. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/339462>
14. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022;399:629-55.
15. O'Neill J. Review on antimicrobial resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. London [Internet]. 2014. Disponible en: https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf
16. Plan Nacional Resistencia Antibióticos (PRAN). 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 [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2022 p. 1-69. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/nuevos-informes-del-pran-arrojan-luz-sobre-el-papel-del-medioambiente-en-la-resistencia-a-los-antibioticos/#>
17. Blair J. A climate for antibiotic resistance. *Nature Climate Change.* 2018;8:460-1.



18. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:790-9.
19. Ratajczak M, Laroche E, Berthe T, Clermont O, Pawlak B, Denamur E, et al. Influence of hydrological conditions on the *Escherichia coli* population structure in the water of a creek on a rural watershed. *BMC Microbiol*. 2010;10:1-10.
20. Yang Y, Liu G, Ye C, Liu W. Bacterial community and climate change implication affected the diversity and abundance of antibiotic resistance genes in wetlands on the Qinghai-Tibetan Plateau. *J Hazard Mater*. 2019;361:283-93.
21. Lee S, Suits M, Wituszynski D, Winston R, Martin J, Lee J. Residential urban stormwater runoff: A comprehensive profile of microbiome and antibiotic resistance. *Sci Total Environ*. 2020;723:1-11.
22. Nascimento L, Pedrinho A, Vasconcelos ATR de, Tsai SM, Mendes LW. Amazon deforestation enriches antibiotic resistance genes. *Soil Biology and Biochemistry*. 2021;153:1-4.
23. Güvenir M, Güler E, Süer K. Do Seasonal Changes and Climate Effect the Prevalence of Antibiotic Resistance of *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* Complex? *Pol J Environ Stud*. 2021;30:1155-9.
24. Grilo ML, Pereira A, Sousa-Santos C, Robalo JI, Oliveira M. Climatic Alterations Influence Bacterial Growth, Biofilm Production and Antimicrobial Resistance Profiles in *Aeromonas* spp. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10:1-15.
25. Zheng D, Yin G, Liu M, Hou L, Yang Y, Liu X, et al. Metagenomics highlights the impact of climate and human activities on antibiotic resistance genes in China's estuaries. *Environ Pollut*. 2022;301:1-13.
26. Sorn S, Sulfikar, Lin MY, Shuto M, Noguchi M, Honda R, et al. Potential impact factors on the enhancement of antibiotic resistance in a lake environment. *J Water Health*. 2022;20:1017-26.
27. Sanchez-Cid C, Keuschnig C, Torzewski K, Stachnik Ł, Kępski D, Luks B, et al. Environmental and Anthropogenic Factors Shape the Snow Microbiome and Antibiotic Resistome. *Front Microbiol*. 2022;13:1-12.
28. Li Z, Sun A, Liu X, Chen QL, Bi L, Ren PX, et al. Climate warming increases the proportions of specific antibiotic resistance genes in natural soil ecosystems. *J Hazard Mater*. 2022;430:1-11.
29. Bock L, Aguilar-Bultet L, Egli A, Battegay M, Kronenberg A, Vogt R, et al. Air temperature and incidence of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae. *Environ Res*. 2022;215:1-7.
30. Yu Q, Han Q, Shi S, Sun X, Wang X, Wang S, et al. Metagenomics reveals the response of antibiotic resistance genes to elevated temperature in the Yellow River. *Sci Total Environ*. 2023;859:1-13.
31. Mao G, Ji M, Jiao N, Su J, Zhang Z, Liu K, et al. Monsoon affects the distribution of antibiotic resistome in Tibetan glaciers. *Environ Pollut*. 2023;317:1-11.
32. MacFadden DR, McGough SF, Fisman D, Santillana M, Brownstein JS. Antibiotic Resistance Increases with Local Temperature. *Nat Clim Chang*. 2018;8:510-4.
33. McGough SF, MacFadden DR, Hattab MW, Mølbak K, Santillana M. Rates of increase of antibiotic resistance and ambient temperature in Europe: a cross-national analysis of 28 countries between 2000 and 2016. *Euro Surveill*. 2020;25:1-11.
34. Li W, Liu C, Ho HC, Shi L, Zeng Y, Yang X, et al. Association between antibiotic resistance and increasing ambient temperature in China: An ecological study with nationwide panel data. *Lancet Reg Health West Pac*. 2023;30:1-11.



35. Rodríguez-Verdugo A, Lozano-Huntelman N, Cruz-Loya M, Savage V, Yeh P. Compounding Effects of Climate Warming and Antibiotic Resistance. *iScience*. 2020;23:1-16.
36. Gudipati S, Zervos M, Herc E. Can the One Health Approach Save Us from the Emergence and Reemergence of Infectious Pathogens in the Era of Climate Change: Implications for Antimicrobial Resistance? *Antibiotics (Basel)*. 2020;9:1-7.
37. Pepi M, Focardi S. Antibiotic-Resistant Bacteria in Aquaculture and Climate Change: A Challenge for Health in the Mediterranean Area. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:1-31.
38. Harring N, Krockow EM. The social dilemmas of climate change and antibiotic resistance: an analytic comparison and discussion of policy implications. *Humanit Soc Sci Commun*. 2021;8:1-9.
39. Burnham JP. Climate change and antibiotic resistance: a deadly combination. *Ther Adv Infect Dis*. 2021;8:1-7.
40. Kusi J, Ojewole CO, Ojewole AE, Nwi-Mozu I. Antimicrobial Resistance Development Pathways in Surface Waters and Public Health Implications. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11:1-22.
41. Grenni P. Antimicrobial Resistance in Rivers: A Review of the Genes Detected and New Challenges. *Environ Toxicol Chem*. 2022;41:687-714.
42. Allel K. Exploring the Relationship between Climate Change and Antimicrobial-resistant Bacteria: To What Extent Does This Present a Current and Long-term Threat to Population Health? *The International Journal of Climate Change: Impacts and Responses*. 2021;13:27-38.
43. de Jongh EJ, Harper SL, Yamamoto SS, Wright CJ, Wilkinson CW, Ghosh S, et al. One Health, One Hive: A scoping review of honey bees, climate change, pollutants, and antimicrobial resistance. *PLoS One*. 2022;17:e0242393,1-18.
44. Kaba HEJ, Kuhlmann E, Scheithauer S. Thinking outside the box: Association of antimicrobial resistance with climate warming in Europe - A 30 country observational study. *Int J Hyg Environ Health*. 2020;223:151-8.
45. Reverter M, Sarter S, Caruso D, Avarre JC, Combe M, Pepey E, et al. Aquaculture at the crossroads of global warming and antimicrobial resistance. *Nat Commun*. 2020;11:1-8.
46. Weldon I, Rogers Van Katwyk S, Burci GL, Giur D, de Campos TC, Eccleston-Turner M, et al. Governing Global Antimicrobial Resistance: 6 Key Lessons From the Paris Climate Agreement. *Am J Public Health*. 2022;112:553-7.
47. Lambraki IA, Cousins M, Graells T, Léger A, Abdelrahman S, Desbois AP, et al. Governing Antimicrobial Resistance (AMR) in a Changing Climate: A Participatory Scenario Planning Approach Applied to Sweden in 2050. *Front Public Health*. 2022;10:1-17.