



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**RESISTENCIA BACTERIANA A MACRÓLIDOS EN
INFECCIONES RESPIRATORIAS**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

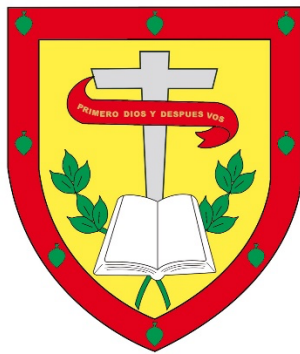
AUTOR: DARWIN DAVID MOLINA ASITIMBAY

DIRECTOR: DR. JOSÉ DAVID CARDOSO LANDIVAR

CUENCA - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**RESISTENCIA BACTERIANA A MACRÓLIDOS EN
INFECCIONES RESPIRATORIAS**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: DARWIN DAVID MOLINA ASITIMBAY

DIRECTOR: DR. JOSÉ DAVID CARDOSO LANDIVAR

CUENCA - ECUADOR

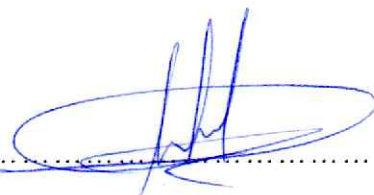
2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Darwin David Molina Asitimbay portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0106066053. Declaro ser el autor de la obra: “Resistencia bacteriana a macrólidos en infecciones respiratorias”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 2 de octubre de 2025



Darwin David Molina Asitimbay

C.I. 0106066053

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "Resistencia bacteriana a macrólidos en infecciones respiratorias" realizado por Darwin David Molina Asitimbay con documento de identidad No. 0106066053, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 2 de octubre de 2025



Dr. José David Cardoso Landivar

DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

Con profunda gratitud, dedico este trabajo de titulación a Dios, a mis padres Miguel y Laura, a mis hermanos y a mi mejor amigo Leo Alvarado ya que su amor incondicional, su guía constante y su apoyo inquebrantable me han permitido convertirme en la persona que soy hoy. A lo largo de mi carrera universitaria, han sido mi mayor fuente de inspiración y motivación. Gracias a su presencia en los buenos y malos momentos, he podido superar obstáculos y abrirme camino ante las adversidades de la vida. Este logro académico es un reflejo de su invaluable apoyo, y lo recibo con orgullo, sabiendo que gran parte de mi éxito se debe a ustedes.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios, quien ha sido mi guía y fuente de fortaleza durante este camino. A mis padres, Miguel y Laura, a mis hermanos, Raúl, Rosa, Maritza y Flor y a mi mejor amigo Leo, les agradezco de corazón su comprensión, estímulo constante y apoyo incondicional a lo largo de mis estudios. Su amor y presencia han sido pilares fundamentales en mi desarrollo personal y profesional.

Asimismo, quiero extender mi agradecimiento a la universidad por brindarme la oportunidad de convertirme en una profesional en el área que tanto me apasiona. A cada docente que formó parte de este proceso integral de formación, lleno de experiencias, investigaciones y conocimiento, les expreso mi sincero aprecio por su invaluable contribución. Finalmente, quiero agradecer a mi docente tutor, quien fue un gran apoyo y guía en el desarrollo de este trabajo de titulación. Su asesoría y acompañamiento fueron esenciales para la culminación de este proyecto.

RESUMEN

Introducción: La resistencia a los antibióticos, particularmente a los macrólidos, representa un riesgo de gran magnitud para la salud pública. A pesar de que la resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno natural, la pandemia de COVID-19 ha agravado este problema, poniendo en riesgo la efectividad de los tratamientos y aumentando la morbimortalidad.

Revisión bibliográfica: Las causas de la resistencia a los macrólidos son complejas y multifactoriales. Entre los principales factores son la falta de nuevos antibióticos eficaces, así como prescripción inadecuada de antibióticos, tanto por un uso excesivo o inapropiado. Los mecanismos de resistencia a los macrólidos incluyen mutaciones en ciertos genes, la actividad de enzimas metiltransferasas y la presencia de bombas de eflujo. Además, las tasas de resistencia a los macrólidos varían significativamente entre regiones y patógenos.

Conclusiones: En general, los países asiáticos presentan niveles más altos de resistencia en comparación con Europa y Estados Unidos. Esta situación tiene un impacto negativo en la salud pública, comprometiendo la efectividad de los tratamientos y aumentando la carga económica y la morbimortalidad, especialmente en pacientes con infecciones respiratorias graves. La creciente resistencia a macrólidos en las infecciones del sistema respiratorio es un problema apremiante que exige soluciones urgentes y multifacéticas. Es fundamental comprender los mecanismos de resistencia y las tendencias epidemiológicas para guiar la toma de decisiones y optimizar los tratamientos.

Palabras clave: farmacorresistencia bacteriana, infecciones del tracto respiratorio, macrólidos.

ABSTRACT

Introduction: Antibiotic resistance, particularly to macrolides, represents a significant public health problem. Although antimicrobial resistance is a natural phenomenon, the COVID-19 pandemic has exacerbated this problem, jeopardizing the effectiveness of treatments and increasing morbidity and mortality.

Literature Review: The causes of macrolide resistance are complex and multifactorial. Key contributing factors include the lack of new effective antibiotics and the inappropriate prescription of existing antibiotics, whether through overuse or misuse. The mechanisms of macrolide resistance include mutations in specific genes, the activity of methyltransferase enzymes, and the presence of efflux pumps. Furthermore, macrolide resistance rates vary significantly across different regions and pathogens.

Conclusions: Overall, Asian countries show higher levels of resistance compared to Europe and the United States. This situation negatively impacts public health, compromising the effectiveness of treatments and increasing the economic burden, morbidity, and mortality, especially in patients with severe respiratory infections. The growing macrolide resistance in respiratory system infections is a pressing issue that demands urgent and multifaceted solutions. It is crucial to understand the resistance mechanisms and epidemiological trends to guide decision-making and optimize treatments.

Key words: bacterial drug resistance, respiratory tract infections, macrolides.

ÍNDICE

RESUMEN.....	7
ABSTRACT	8
INTRODUCCIÓN	10
METODOLOGÍA	11
Infecciones Respiratorias	13
Macrólidos.....	13
Estructura química.....	13
Historia	14
Actividad Microbiana	14
Mecanismo de Acción	15
Relación entre la resistencia bacteriana y macrólidos.....	17
Mycoplasma Pneumoniae.....	17
Bordetella Pertussis	18
Streptococcus Pneumoniae	19
Streptococcus Del Grupo A.....	21
CONCLUSIONES	24
BIBLIOGRAFÍA.....	25
GLOSARIO.....	31
ANEXOS.....	33

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Diagrama de flujo PRISMA (Elaboración propia).....	12
Ilustración 2. Mecanismo de acción de los macrólidos (5) (Elaboración propia).....	16

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Bacterias y sus mutaciones en la resistencia a macrólidos (14,20,28,33) (Elaboración propia).	22
Tabla 2. Estudios realizados sobre la Resistencia bacteriana a macrólidos en infecciones respiratorias (17,22,29,37) (Elaboración propia).	24
Tabla 3. Tabla de selección de estudios (1-31) (Elaboración propia).....	43

INTRODUCCIÓN

La resistencia bacteriana a los macrólidos (RBM), una clase importante de antimicrobianos utilizados en el tratamiento de infecciones respiratorias, constituye para la salud pública un desafío cada vez mayor a escala global (1). La Organización Mundial de la Salud ha identificado la resistencia bacteriana a los antimicrobianos (RBA) como una grave amenaza para la eficacia de los tratamientos antimicrobianos, lo que conlleva a un aumento significativo en las tasas de morbilidad y mortalidad (2).

En el año 2016, se atribuyeron más de 700,000 muertes anuales asociadas al tratamiento ineficaz de infecciones bacterianas debido a la RBA y se ha estimado que para 2050 podría ocasionar 10 millones de muertes (3). La pandemia de COVID-19 contribuyó a un empeoramiento significativo de la situación existente, debido a un uso excesivo e inapropiado de antibióticos, incluidos los macrólidos (4). A pesar de que la resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno natural, la tasa acelerada de esta resistencia se debe en parte a la prescripción inadecuada, incluyendo tanto el uso insuficiente como el excesivo de antibióticos (5).

En el contexto de las infecciones respiratorias, esta resistencia compromete la efectividad de los tratamientos, aumenta la carga económica y tiene un impacto negativo en el bienestar de los pacientes (6), especialmente aquellos con infecciones respiratorias severas como la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) (3). Además, las tendencias de RBM han mostrado un aumento constante con el tiempo en varias regiones, lo que subraya la urgencia de abordar este problema (7,8).

La falta de datos precisos y actualizados sobre la RBM en muchas regiones obstaculiza la comprensión completa del alcance del problema. En este contexto, es fundamental determinar la RBM en infecciones respiratorias (9).

METODOLOGÍA

Diseño del estudio: revisión bibliográfica tipo narrativa.

Criterio de elegibilidad:

- **Parámetros de inclusión:**
 - Artículos originales sin restricción de idiomas.
 - Artículos gratuitos disponibles.
 - Artículos de investigación emitidos entre el año 2018 y 2024.
 - Artículos con metodología y resultados claramente expuestos.
 - Artículos de estudios sistemáticos y metaanálisis.
 - Artículos con cuartil de estudio (Q1-Q4).

- **Parámetros de exclusión:**
 - Artículos relacionados a resistencia bacteriana a macrólidos en infecciones que no sean respiratorias.
 - Artículos relacionados a resistencia bacteriana a macrólidos en medicina veterinaria.
 - Presentación de casos clínicos.
 - Cartas al editor.
 - Artículos sin resultados de estudio.

Estrategia de búsqueda: La fuente de información se obtuvo mediante el uso del buscador científico PubMed, donde se realizó la búsqueda científica, tomando en cuenta las siguientes palabras claves: farmacorresistencia bacteriana, infecciones del tracto respiratorio, y

macrólidos. Los términos de búsqueda MeSH fueron: Bacterial Drug Resistance, Respiratory Tract Infections, Macrolides. Los resultados fueron filtrados a través de la combinación de los operadores booleanos “AND” y “NOT” obteniendo el siguiente algoritmo de búsqueda: (((Bacterial Drug Resistance) AND (Respiratory Tract Infections)) AND (Macrolides)) NOT (Veterinary Medicine).

Se obtuvo un total de 350 resultados de la base de datos PubMed, se aplicó los siguientes filtros: textos completos gratuitos, textos publicados desde el año 2018 y estudios realizados en humanos descartándose automáticamente 260 resultados. Los resultados se redujeron a 90 artículos, de los cuales se excluyeron 40 artículos que no contaban con resultados de estudios y 17 artículos con estudios no relacionados a infecciones respiratorias, de tal manera que 33 artículos fueron incluidos en la revisión bibliográfica (*Ilustración 1*).

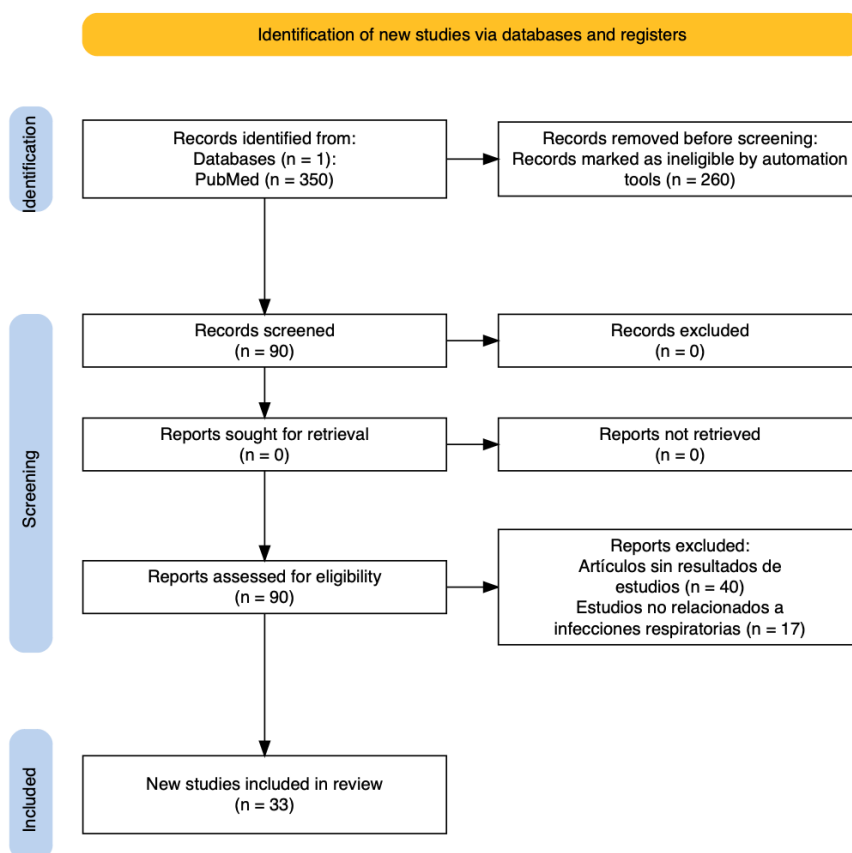


Ilustración 1. Diagrama de flujo PRISMA (Elaboración propia).

INFECCIONES RESPIRATORIAS

Las infecciones respiratorias, tanto agudas como crónicas, son altamente comunes en personas de todas las edades, ocasionando un gasto considerable para los sistemas de salud debido a su impacto en la morbilidad y mortalidad. Existen dos tipos principales de infecciones respiratorias: superiores (desde la nariz hasta las cuerdas vocales) e inferiores (desde la tráquea hasta los bronquiolos en los pulmones) (10).

Las infecciones respiratorias pueden surgir en ambientes comunitarios y hospitalarios, afectando tanto a individuos con sistemas inmunitarios saludables, así como a aquellos con sistemas inmunológicos comprometidos, siendo más frecuentes en estos últimos. Diversos tipos de microorganismos pueden ser los responsables de estas infecciones, los más comunes son de origen viral y bacteriano, siendo los antibióticos, entre ellos los macrólidos, el tratamiento para este último (11).

MACRÓLIDOS

Los macrólidos son una clase importante de antibióticos, especialmente efectivos contra infecciones del sistema respiratorio (1). La amplia actividad antibacteriana de los macrólidos se debe a su alta afinidad por los ribosomas bacterianos y a la conservación estructural de estos ribosomas en diferentes especies bacterianas (12).

Estructura química

Los macrólidos son antibióticos que tienen un anillo de macrolactona en su estructura química, que puede variar en tamaño de 12 a 16 átomos. Los macrólidos clínicamente relevantes

generalmente contienen un núcleo de 14 o 15 átomos, como la eritromicina y la claritromicina (12).

Estos antibióticos tienen grupos polares y no polares en el anillo de macrolactona y están vinculados a azúcares a través de enlaces glucósidos. Los macrólidos más pequeños se usan en terapia antibacteriana en humanos, mientras que los que tienen un anillo de 16 miembros se utilizan en medicina veterinaria (12).

Historia

Los macrólidos son una clase antigua y exitosa de antibióticos dirigidos al ribosoma. La eritromicina A, el macrólido prototipo, fue descubierto hace más de 65 años y se ha utilizado desde la década de 1950. A lo largo de los años, se han desarrollado varias generaciones de macrólidos, como la claritromicina y la azitromicina en la segunda generación, y los cetólidos como la telitromicina y solitromicina en la tercera y cuarta generación en respuesta a la propagación de la resistencia bacteriana (12).

Actividad Microbiana

Los macrólidos son antibióticos efectivos principalmente contra bacterias Grampositivas, incluyendo *Streptococcus* y *Diplococcus*, así como algunas bacterias Gramnegativas. También son activos contra micoplasmas, aunque la susceptibilidad varía entre los macrólidos de 14 y 16 miembros (12).

Aunque los macrólidos son potentes contra bacterias, su biodisponibilidad limitada y su inestabilidad en el pH ácido del estómago llevaron al desarrollo de la segunda generación, incluyendo claritromicina, diritromicina, roxitromicina y azitromicina (12).

La tercera generación, llamada cetólidos, surgió para enfrentar las cepas resistentes a los macrólidos, y compuestos como telitromicina, cethromicina y solitromicina mostraron una actividad excepcional contra bacterias Grampositivas, así como cierta actividad contra bacterias Gramnegativas; sin embargo, presentaron problemas de seguridad y toxicidad que limitaron su aprobación para uso clínico (12).

Mecanismo de Acción

Los antibióticos macrólidos actúan sobre el ribosoma bacteriano. Estos fármacos no permiten la síntesis de las proteínas en las bacterias al unirse a una región específica del ribosoma, lo que impide que estas produzcan las proteínas necesarias para su crecimiento y supervivencia (5).

Las bacterias tienen ribosomas, que son estructuras celulares que se encargan de la fabricación de proteínas. Estos ribosomas están formados por dos subunidades, una pequeña (30S) y una grande (50S), cada una con un rol específico en el proceso de síntesis de proteínas. La subunidad 30S se encarga de decodificar la información genética del ARN mensajero (ARNm), mientras que la subunidad 50S se ocupa de la polimerización de aminoácidos para formar proteínas (5).

El ribosoma posee tres sitios principales de unión al ARN de transferencia (ARNt): el sitio P, que sostiene el ARNt con la cadena proteica en crecimiento; el sitio A, que recibe el aminoacil-ARNt con el aminoácido entrante; y el sitio E, que contiene el ARNt desacilado tras haber entregado su aminoácido (*Ilustración 2*) (5).

La adición de aminoácidos a la proteína en crecimiento es catalizada en el centro de peptidil transferasa (CPT) de la subunidad grande del ribosoma. Este proceso incluye un ataque nucleofílico del aminoácido en el sitio A al carbono carbonilo del enlace éster que une el péptido

naciente al ARNt del sitio P. La eficiencia de la formación de enlaces peptídicos depende de las características de los sustratos donantes y aceptores (5).

La proteína en crecimiento atraviesa el túnel de salida del péptido naciente (TSPN) en su camino hacia el citoplasma. Este túnel no es simplemente un conducto pasivo; es un compartimento funcionalmente significativo que puede detectar la estructura de la proteína en formación y ajustar las funciones del ribosoma en respuesta a la secuencia de péptidos y señales ambientales (5).

Los macrólidos se unen en el TSPN, cerca del CPT. Al hacerlo, bloquean el paso de la cadena peptídica naciente, impidiendo así la elongación de la proteína y, por ende, interrumpiendo la síntesis proteica de las bacterias (*Ilustración 2*). Esto lleva a la inhibición del crecimiento bacteriano y, en muchos casos, a la muerte de la bacteria (5).

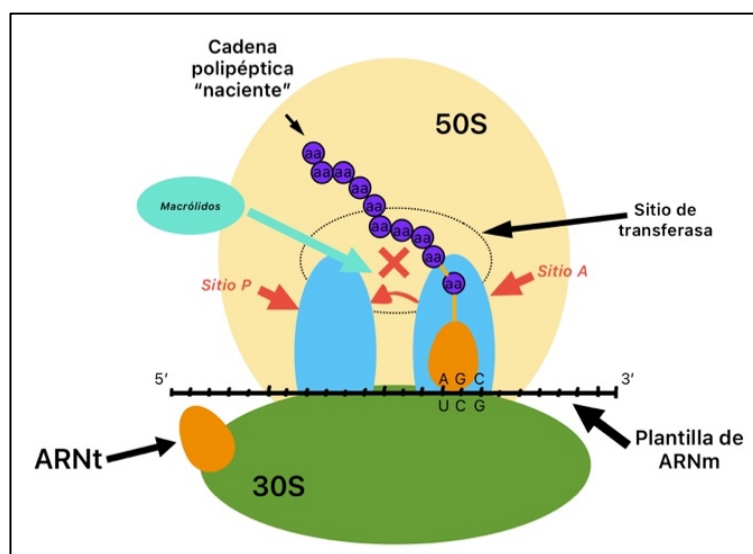


Ilustración 2. Mecanismo de acción de los macrólidos (5) (Elaboración propia).

RELACIÓN ENTRE LA RESISTENCIA BACTERIANA Y MACRÓLIDOS

Mycoplasma Pneumoniae

M. pneumoniae (MP) es una bacteria altamente desarrollada con características y propiedades únicas, siendo uno de los agentes causales de las denominadas “neumonías atípicas” (13).

Entre sus principales características se encuentran que es aerobia estricta, la ausencia de pared celular, su reducido genoma y sus particulares requerimientos nutricionales. La ausencia de pared celular impide su tinción mediante el método de Gram lo que les confiere resistencia a los fármacos betalactámicos y la hace muy sensible a cambios en el pH, temperatura, presión osmótica y detergentes. Sus exigentes necesidades nutricionales dificultan su cultivo en el laboratorio (13).

Los principales mecanismos subyacentes a la RBM incluyen la inactivación de fármacos, el eflujo activo y la modificación de los sitios objetivo por metilación o mutación. Se ha observado que las mutaciones en las regiones II y V del ARNr MP 23S y en las proteínas ribosómicas MP L4 y L22 están asociadas con la RBM (*Tabla 1*). Sin embargo, la participación de estos mecanismos en la resistencia de las cepas de MP no ha sido respaldada de manera concluyente (14).

Se ha sugerido que las mutaciones genéticas en la región V del ARNr MP 23S, como las mutaciones puntuales de A2063, A2064, A2067 y C2617, pueden contribuir a la RBM. Se ha observado que la transición de A a G en las posiciones 2063 (A2063G) y 2064 (A2064G) resulta en una resistencia significativa a los macrólidos, mientras que las mutaciones en A2067 y C2617 confieren una resistencia más leve (*Tabla 1*) (14).

Diversos estudios indican que la tasa de RBM en China y Japón oscila entre el 80% y el 90% (15,16). Un estudio realizado en Wuhan (*Tabla 2*), el primero después del COVID-19, mostró

una resistencia a macrólidos extremadamente alta en niños, con un 96% de los aislados presentando la mutación A2063G en el gen 23S ARNr (17). A diferencia de Asia, la cantidad de cepas que muestran resistencia a los macrólidos en Europa es considerablemente menor, aunque la investigación sobre resistencia es limitada (7).

Un estudio encontró que, en Europa, previo a 2008, la prevalencia promedio era del 0,8%, aumentando a un 10% en el período 2018-2020 (7). En Alemania, la RBM era del 1,2% entre 2003 y 2008, incrementándose a un 3,6% en estudios posteriores. Una investigación realizada en el área de urgencia de un Hospital de España, con muestras recogidas entre 2013 y 2017, encontró una resistencia del 8%. En Estados Unidos se han investigado las tasas de RBM, encontrándose en una tasa entre el 3,5% y el 13% (14).

Bordetella Pertussis

La *Bordetella pertussis* (BP) es una bacteria gramnegativa conocida por provocar una enfermedad muy contagiosa del tracto respiratorio denominada tos ferina (TF). La eritromicina, ha sido históricamente el tratamiento de elección para prevenir y tratar la TF (18).

La RBM puede ocurrir al existir un cambio en una sola base nitrogenada, A2047G, del gen ribosomal 23S dentro del dominio. La mutación A2047G altera el lugar de unión de los macrólidos en el componente 23S del ARNr de la subunidad ribosómica 50S (*Tabla 1*), evitando la inhibición del alargamiento del péptido por los macrólidos (19).

En el genoma de BP hay tres copias de este gen, el SBN A2047G se puede encontrar en una o más de las copias, y propusieron que esta mutación necesita al menos dos copias para la resistencia. No obstante, diversas investigaciones han revelado que, en la mayoría de los casos, las cepas de BP resistentes a los macrólidos tienen las tres copias mutadas (19).

En la última década, se han registrado casos de TF resistentes a la eritromicina en muchos países del mundo, pero esta resistencia sigue siendo poco frecuente en Europa y Estados Unidos (20).

En algunos países de Asia, como Camboya, Japón, Taiwán y Vietnam, se han identificado aislados de BP resistentes a los macrólidos (19).

China ha visto más casos de BP resistente a los macrólidos que cualquier otro país y ha presentado más detalles sobre estos casos. Un estudio (*Tabla 2*) detectó una alta proporción de resistencia bacteriana, llegando hasta un 60,1% durante el año 2016 y 2022 (21). La RBM emerge como una preocupación creciente en BP, con informes recientes que indican una alta prevalencia de esta resistencia en diferentes regiones de China (22).

Streptococcus Pneumoniae

El *Streptococcus Pneumoniae* (SP) es un patógeno bacteriano importante que causa diversas infecciones en humanos. Es el patógeno más común responsable de la otitis, la sinusitis, la bronquitis y la NAC. El SP exhibe características anaeróbicas facultativas, lo que le permite crecer y desarrollarse tanto en ambientes con oxígeno como sin él (23).

La RBM se debe principalmente a la actividad de la metilasa ribosomal de eritromicina codificada por el gen *ermB* y al transportador de eflujo de macrólidos MFS codificado por el gen *mef* (*mefE* o *mefA*). La metilasa *ErmB* metila el ARNr 23S, impidiendo la unión del macrólido al ribosoma, lo que genera la RBM (*Tabla 1*) (24).

La mayoría de las cepas de SP resistentes a la eritromicina portan el gen *ermB*, mientras que algunas tienen el gen *mefA* y otras presentan ambos genes. Además, mutaciones en el gen 23S ARNr y en la proteína ribosomal L4 también contribuyen a la RBM a la azitromicina. Otros mecanismos incluyen mutaciones en los genes ABC GlnPQ, que afectan el metabolismo de la

glutamina, y mutaciones en el sitio de unión ribosomal de una ribonucleasa J2 putativa. Estudios recientes han demostrado que la proteína GAPDH también puede jugar un papel en la resistencia a la eritromicina (*Tabla 1*) (24).

Un estudio multicéntrico en China informó una tasa de resistencia a la eritromicina del 96% en 300 aislados invasivos de SP recolectados de 2010 a 2015. Además, se informaron una alta tasa de resistencia a macrólidos en el 84,7% de aislados en un estudio realizado en Japón (*Tabla 2*) principalmente en los genes ermB y mef (mefE y mefA) (25).

En China, un estudio realizado informó de una resistencia del 100 % a la eritromicina en aislados de SP de pacientes con NAC y participantes asintomáticos sanos en China. En Corea, para las cepas de SP recogidas entre 2012 y 2019, la tasa general de resistencia a la eritromicina fue del 79,2 % (24).

Un estudio longitudinal nacional realizado en España de 2004 a 2020 informó sobre la susceptibilidad a los antibióticos de 3017 aislados clínicos. La tasa de resistencia a la eritromicina osciló entre el 50,4% en 2016 y el 62,8% en 2012 en los aislados no susceptibles a la penicilina (26).

Un estudio multicéntrico realizado en Colombia entre 2008 y 2019 encontró que la resistencia a la eritromicina aumentó del 3,8% al 34,1% después de la vacunación masiva con PCV10 (27).

En Argentina, la tasa de no susceptibilidad de la eritromicina fue del 26,6 % según el análisis de 2.798 aislados de 2006 a 2019. Estas altas tasas de resistencia son una preocupación y subrayan la importancia de una gestión prudente del uso de antibióticos (28).

Streptococcus Del Grupo A

La bacteria *Streptococcus pyogenes*, que pertenece al grupo A (SGA), es una bacteria Grampositiva, esférica y β -hemolítica, que tiende a formar cadenas y es un anaerobio facultativo que puede colonizar la orofaringe de niños y adultos jóvenes sanos en edad escolar sin causar síntomas (29). La pared celular del SGA contiene dos antígenos específicos: el antígeno del grupo A de Lancefield (grupo A) y la proteína M (30).

El SGA puede desarrollar resistencia a los macrólidos a través de la modificación de su sitio objetivo del ribosoma en el ARNr 23S. Esta modificación implica la metilación de una adenina específica en el ARNr, la cual es catalizada por Erm (31).

La resistencia mediada por la modificación del sitio de unión es un fenómeno que se produce cuando un antibiótico ya no puede unirse eficazmente al ribosoma de una bacteria y ejercer su acción antibiótica. Esto ocurre cuando hay una alteración en el sitio del ribosoma donde se une el antibiótico, lo que impide que este se una al ribosoma y ejerza su efecto (29).

La resistencia a la eritromicina se debe a la expresión de ciertos genes. Estos genes, como *ermB*, *ermTR* y *ermT*, codifican proteínas que modifican la metilasa de eritromicina, haciéndola ineficaz (*Tabla 1*). Estos genes pueden encontrarse en elementos genéticos móviles, como transposones (Tn6002 y Tn6003) y plásmidos, que facilitan su transferencia entre bacterias (29).

Ciertos macrólidos, como la eritromicina y la azitromicina, son ineficaces debido a que el gen *mefA*, que codifica una bomba de eflujo de macrólido A confiere resistencia a los antibióticos antes mencionados (29).

Las tasas de resistencia a la eritromicina y la clindamicina en SGA invasivos han aumentado significativamente en los Estados Unidos entre 2011 y 2019. La resistencia a estos antibióticos

pasó del 11,9% al 24,7% para la eritromicina y del 8,9% al 23,8% para la clindamicina. Es importante señalar que la resistencia a estos antibióticos es más común entre individuos sin hogar, presos, consumidores de drogas y aquellos internados por períodos prolongados en centros de atención en los Estados Unidos (32).

En Taiwán, la vigilancia del SGA durante las últimas tres décadas ha revelado una alta incidencia de resistencia a los antibióticos macrólidos, como la clindamicina y la eritromicina (Tabla 2). Esta resistencia se asocia principalmente con la presencia del gen ermB en las cepas de SGA (33). La frecuencia de resistencia a los macrólidos en ciertas regiones geográficas de China supera el 95%, lo que limita la eficacia clínica de la clindamicina (31).

Bacteria	Mutaciones
Mycoplasma Pneumoniae	<ul style="list-style-type: none"> - Gen ARNr MP 23S en las regiones II y V (mutaciones puntuales de A2063, A2064, A2067 y C2617) - Mutaciones en las proteínas ribosómicas MP L4 y L22 - Transición de A a G en las posiciones 2063 (A2063G) y 2064 (A2064G)
Bordetella Pertussis	<ul style="list-style-type: none"> - Mutación de una sola base nitrogenada A2047G del gen ribosomal 23S del ARNr de la subunidad ribosómica 50S
Streptococcus Pneumoniae	<ul style="list-style-type: none"> - Gen erm(B) metila el ARNr 23S - Gen mef (mefE o mefA) - Mutaciones en las proteínas ribosómicas MP L4 - Mutaciones en los genes ABC GlnPQ - Mutaciones en el sitio de unión ribosomal de una ribonucleasa J2 - Proteína GAPDH
Streptococcus Del Grupo A	<ul style="list-style-type: none"> - Gen ermB, ermTR y ermT - Gen mefA

Tabla 1. Bacterias y sus mutaciones en la resistencia a macrólidos (14,20,28,33) (Elaboración propia).

Título del artículo	Autores	Año	Resultados
<i>“Molecular epidemiology of Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children, Wuhan, 2020–2022”</i>	Xu M, et al.	2024	Este estudio se realizó en Wuhan (China) sobre MP en niños con NAC. Se encontró que, de 1.259 muestras, 461 resultaron positivas, con una alta prevalencia del genotipo P1-tipo 1 (88,98%). La RBM fue extremadamente alta, con un 96% de los aislados presentando la mutación A2063G en el gen 23S ARNr. Este estudio fue el primero en Wuhan después del COVID-19.
<i>“Molecular Evolution and Increasing Macrolide Resistance of Bordetella pertussis, Shanghai, China, 2016–2022”</i>	Fu P, et al.	2024	Este estudio se realizó con 1,065 niños diagnosticados con BP en un Hospital Infantil de Fudan (China) entre enero de 2016 y octubre de 2022. Los resultados indicaron que el 75.5% había recibido tratamiento con antibióticos antes del muestreo, principalmente macrólidos (60.1%). El estudio encontró una alta RBM en BP con el 72.4% de las cepas, mostrando resistencia principalmente en el gen A2047G.
<i>“High prevalence of antimicrobial resistance in non-vaccine serotypes of non-invasive/colonization isolates of Streptococcus pneumoniae: A cross-sectional study eight years after the licensure of conjugate vaccine in Japan”</i>	Zintgraff J, et al.	2022	Este estudio se realizó en Hokkaido (Japón), donde se examinó 545 muestras clínicas de SP recolectadas entre julio de 2018 y enero de 2019. La mayoría de estas muestras provinieron de niños menores de 16 años (84.4%), mayoritariamente de secreciones nasales. Se detectaron genes de RBM en el 84.7% de los aislados, principalmente en los genes ermB (68.2%) y mef(A/E) (23.3%).
<i>“Emergence of macrolide-resistant Streptococcus pyogenes emm12 in southern</i>	Kawaguchiya M, et al.	2020	En este estudio se examinó muestras de SGA de niños en Taiwán entre 2000 y 2019, que presentaban infecciones del tracto respiratorio superior. Se detectó un incremento notable en la resistencia

Taiwan from 2000 to 2019”			a la eritromicina y la azitromicina, con más del 60% de las muestras mostrando resistencia durante la segunda década del estudio. Este aumento en la resistencia se vinculó con la propagación del GAS emm12-ST36, el cual lleva el gen ermB.
---------------------------	--	--	---

Tabla 2. Estudios realizados sobre la Resistencia bacteriana a macrólidos en infecciones respiratorias (17,22,29,37)
(Elaboración propia).

CONCLUSIONES

En base a la investigación se ha determinado que las tasas de resistencia a macrólidos de *M. pneumoniae* varían significativamente entre regiones, con prevalencias que alcanzan hasta el 90% en Asia. Para *B. pertussis*, se ha documentado hasta un 60,1% de resistencia durante esta década. En *S. pneumoniae*, la resistencia es generalizada, con tasas que llegan hasta el 100% de resistencia a la eritromicina en Asia. Las infecciones por SGA causadas por cepas resistentes a macrólidos en Asia supera el 95%.

Los mecanismos de resistencia bacteriana consisten en modificar el sitio del ribosoma al que se une el antibiótico impidiendo su acción, la expresión de bombas de eflujo y la inactivación del fármaco. El uso excesivo e inadecuado de antibióticos, la transmisión horizontal de genes de resistencia y la presión selectiva ejercida por los antibióticos contribuyen al aumento de la resistencia bacteriana.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jednačak T, Mikulandra I, Novak P. Advanced Methods for Studying Structure and Interactions of Macrolide Antibiotics. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 [citado el 22 de octubre de 2023];21(20):1–27. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7589898/>
2. Zhu X, Ye T, Zhong H, Luo Y, Xu J, Zhang Q, et al. Distribution and Drug Resistance of Bacterial Pathogens Associated with Lower Respiratory Tract Infection in Children and the Effect of COVID-19 on the Distribution of Pathogens. *Can J Infect Dis Med Microbiol* [Internet]. 2022 [citado el 22 de octubre de 2023];2022:17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8965734/>
3. Lucien MA, Canarie MF, Kilgore PE, Jean-Denis G, Fénélon N, Pierre M, et al. Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2021 [citado el 22 de octubre de 2023];104:250. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7796801/>
4. Elmahi OK, Uakkas S, Olalekan BY, Damilola IA, Adedeji OJ, Hasan MM, et al. Antimicrobial resistance and one health in the post COVID-19 era: What should health students learn? *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. 2022 [citado el 22 de octubre de 2023];11(1):58. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8996212/>
5. Vázquez N, Mankin AS. How macrolide antibiotics work. *Trends Biochem Sci* [Internet]. 2018 [citado el 11 de enero de 2024];43(9):668–84. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6108949/>
6. Yen MH, Yan DC, Wang CJ, Tsao KC, Huang YC, Cheng S wen, et al. The clinical significance of and the factors associated with macrolide resistance and poor macrolide response in pediatric *Mycoplasma pneumoniae* infection: A retrospective study. *J Microbiol Immunol Infect*

- [Internet]. 2023 [citado el 22 de octubre de 2023];56(3):634–40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36737359/>
7. Wang G, Wu P, Tang R, Zhang W. Global prevalence of resistance to macrolides in *Mycoplasma pneumoniae*: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2022 [citado el 19 de diciembre de 2023];77(9):2353–63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35678262/>
 8. Lee JK, Choi YY, Sohn YJ, Kim KM, Kim YK, Han MS, et al. Persistent high macrolide resistance rate and increase of macrolide-resistant ST14 strains among *Mycoplasma pneumoniae* in South Korea, 2019-2020. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2022 [citado el 11 de enero de 2024];55(5):910–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34475003/>
 9. Lanata MM, Wang H, Everhart K, Moore-Clingenpeel M, Ramilo O, Leber A. Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* Infections in Children, Ohio, USA. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2021 [citado el 22 de octubre de 2023];27(6):1588. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8153876/>
 10. Miriti DM, Muthini JM, Nyamache AK. Study of bacterial respiratory infections and antimicrobial susceptibility profile among antibiotics naive outpatients visiting Meru teaching and referral hospital, Meru County, Kenya in 2018. *BMC Microbiol* [Internet]. 2023 [citado el 13 de enero de 2024];23(1):172. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10308778/>
 11. Niederman MS, Torres A. Respiratory infections. *Eur Respir Rev* [Internet]. el 12 de diciembre de 2022 [citado el 22 de octubre de 2023];31(166):220150. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9724828/>

12. Pollock J, Chalmers JD. The immunomodulatory effects of macrolide antibiotics in respiratory disease. *Pulm Pharmacol Ther* [Internet]. 2021 [citado el 11 de enero de 2024];71:102095. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8563091/>
13. Álvaro AI, Aguinaga A, Navascués A, Castilla J, Ezpeleta C. *Mycoplasma pneumoniae* y resistencias a macrólidos: ¿Conocemos la situación en Europa? *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 2023 [citado el 23 de noviembre de 2023];36(3):259–66. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10238793/>
14. Xu C, Deng H, Zhang J, Zhu Y, Rong Q, Quan Y, et al. Mutations in domain V of *Mycoplasma pneumoniae* 23S rRNA and clinical characteristics of pediatric *M. pneumoniae* pneumonia in Nanjing, China. *J Int Med Res* [Internet]. 2021 [citado el 14 de noviembre de 2023];49(6):1–11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8182226/>
15. Tang M, Wang D, Tong X, Wu Y, Zhang J, Zhang L, et al. Comparison of different detection methods for *Mycoplasma pneumoniae* infection in children with community-acquired pneumonia. *BMC Pediatr* [Internet]. 2021 [citado el 23 de noviembre de 2023];21(1):90. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7893926/>
16. Oishi T, Takahashi K, Wakabayashi S, Nakamura Y, Ono S, Kono M, et al. Comparing Antimicrobial Susceptibilities among *Mycoplasma pneumoniae* Isolates from Pediatric Patients in Japan between Two Recent Epidemic Periods. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2019 [citado el 23 de noviembre de 2023];63(7):e02517-18. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31010867/>
17. Xu M, Li Y, Shi Y, Liu H, Tong X, Ma L, et al. Molecular epidemiology of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children, Wuhan, 2020–2022. *BMC Microbiol* [Internet]. 2024 [citado el 5 de mayo de 2024];24(1):23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10792977/>

18. Zhang J, Zhang D, Wang X, Wei X, Li H. Macrolide susceptibility and molecular characteristics of *Bordetella pertussis*. *J Int Med Res* [Internet]. 2022 [citado el 11 de enero de 2024];50(2):1–11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8894965/>
19. Ivaska L, Barkoff AM, Mertsola J, He Q. Macrolide Resistance in *Bordetella pertussis*: Current Situation and Future Challenges. *Antibiotics* [Internet]. 2022 [citado el 11 de enero de 2024];11:1570. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9686491/>
20. Xu Z, Wang Z, Luan Y, Li Y, Liu X, Peng X, et al. Genomic epidemiology of erythromycin-resistant *Bordetella pertussis* in China. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2019 [citado el 12 de noviembre de 2023];8(1):461–70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30898080/>
21. Fu P, Zhou J, Yang C, Nijiati Y, Zhou L, Yan G, et al. Molecular Evolution and Increasing Macrolide Resistance of *Bordetella pertussis*, Shanghai, China, 2016–2022. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2024 [citado el 5 de mayo de 2024];30(1):29. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10756392/>
22. Mi YM, Hua CZ, Fang C, Liu JJ, Xie YP, Lin LN, et al. Effect of Macrolides and β -lactams on Clearance of *Bordetella pertussis* in the Nasopharynx in Children With Whooping Cough. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2021 [citado el 11 de enero de 2024];40(2):87–90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33021592/>
23. Li J, Liu L, Zhang H, Guo J, Wei X, Xue M, et al. Severe problem of macrolides resistance to common pathogens in China. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2023 [citado el 11 de enero de 2024];13:1181633. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10448830/>
24. Li L, Ma J, Yu Z, Li M, Zhang W, Sun H. Epidemiological characteristics and antibiotic resistance mechanisms of *Streptococcus pneumoniae*: An updated review. *Microbiol Res*

- [Internet]. 2023 [citado el 11 de enero de 2024];266:127221. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36244081/>
25. Kawaguchiya M, Urushibara N, Aung MS, Ito M, Takahashi A, Habadera S, et al. High prevalence of antimicrobial resistance in non-vaccine serotypes of non-invasive/colonization isolates of *Streptococcus pneumoniae*: A cross-sectional study eight years after the licensure of conjugate vaccine in Japan. *J Infect Public Health* [Internet]. 2020 [citado el 5 de mayo de 2024];13(8):1094–100. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32446777/>
 26. Sempere J, González F, Domenech M, Llamósí M, Del Río I, López B, et al. A national longitudinal study evaluating the activity of cefditoren and other antibiotics against non-susceptible *Streptococcus pneumoniae* strains during the period 2004-20 in Spain. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2022 [citado el 11 de enero de 2024];77(4):1045–51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35045160/>
 27. Gutiérrez IF, Londoño JP, Mariño C, Beltrán S, Camacho G, Leal AL, et al. Epidemiological characteristics and serotype distribution of culture-confirmed pediatric pneumococcal pneumonia before and after PCV 10 introduction, a multicenter study in Bogota, Colombia, 2008-2019. *Vaccine* [Internet]. 2022 [citado el 11 de enero de 2024];40(20):2875–83. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35396166/>
 28. Zintgraff J, Gagetti P, Napoli D, Sanchez N, Irazu L, Moscoloni M, et al. Invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates from pediatric population in Argentina for the period 2006-2019. Temporal progression of serotypes distribution and antibiotic resistance. *Vaccine* [Internet]. 2022 [citado el 11 de enero de 2024];40(3):459–70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34920903/>
 29. Brouwer S, Rivera T, Curren BF, Harbison N, De Oliveira D, Jespersen MG, et al. Pathogenesis, epidemiology and control of Group A *Streptococcus* infection. *Nat Rev*

- Microbiol [Internet]. 2023 [citado el 11 de enero de 2024];21(7):431–47. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9998027/>
30. Khademi F, Vaez H, Sahebkar A, Taheri RA. Group A Streptococcus Antibiotic Resistance in Iranian Children: A Meta-analysis. *Oman Med J* [Internet]. 2021 [citado el 11 de enero de 2024];36(1):e222. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7868040/>
 31. Oppegaard O, Skrede S, Mylvaganam H, Kittang BR. Emerging Threat of Antimicrobial Resistance in β -Hemolytic Streptococci. *Front Microbiol* [Internet]. 2020 [citado el 11 de enero de 2024];11:797. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32477287/>
 32. Fay K, Onukwube J, Chochua S, Schaffner W, Cieslak P, Lynfield R, et al. Patterns of Antibiotic Nonsusceptibility Among Invasive Group A Streptococcus Infections-United States, 2006-2017. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2021 [citado el 11 de enero de 2024];73(11):1957–64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34170310/>
 33. Tsai WC, Shen CF, Lin YL, Shen FC, Tsai PJ, Wang SY, et al. Emergence of macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes* emm12 in southern Taiwan from 2000 to 2019. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2021 [citado el 11 de enero de 2024];54(6):1086–93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32994137/>

GLOSARIO

- **Aminoácido:** Sustancia química orgánica en cuya composición molecular entran un grupo amino y otro carboxilo.
- **Anaerobio:** Dicho de un ser vivo: Que puede vivir sin oxígeno.
- **Antibiótico:** Dicho de 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 síntesis.
- **Antígeno:** Sustancia que, introducida en un organismo, da lugar a reacciones de defensa, tales como la formación de anticuerpos.
- **Antimicrobiano:** Que combate los microbios o evita su aparición.
- **ARN de transferencia:** Molécula de ácido ribonucleico encargada de incorporar un aminoácido determinado a una proteína en formación.
- **ARN mensajero:** Molécula de ácido ribonucleico que transmite la información genética del ADN para ser traducida durante la síntesis de proteínas.
- **Bacteria:** Microorganismo unicelular sin núcleo diferenciado, algunas de cuyas especies descomponen la materia orgánica, mientras que otras producen enfermedades.
- **Enzima:** Proteína que cataliza específicamente una reacción bioquímica del metabolismo.
- **Eritromicina:** Antibiótico obtenido de la bacteria *Streptomyces erytreus*, de efectos similares a la penicilina.

- **Gen:** Secuencia de ADN que constituye la unidad funcional para la transmisión de los caracteres hereditarios.
- **Genoma:** Secuencia de nucleótidos que constituye el ADN de un individuo o de una especie.
- **Genotipo:** Conjunto de los genes de un individuo, de acuerdo con su composición alélica.
- **Inhibición:** Suspender transitoriamente una función o actividad del organismo mediante la acción de un estímulo adecuado.
- **Metilación:** Proceso químico por el que se introducen uno o más radicales de metilo en un compuesto orgánico.
- **Morbimortalidad:** Mortalidad causada por una enfermedad.
- **Mutación:** Alteración en la secuencia del ADN de un organismo, que se transmite por herencia.
- **Orofaringe:** Porción media de la faringe, entre la rinofaringe y la hipofaringe.
- **Patógeno:** Que origina y desarrolla una enfermedad.
- **pH:** Índice que expresa el grado de acidez o alcalinidad de una disolución.
- **Proteína:** Sustancia constitutiva de la materia viva, formada por una o varias cadenas de aminoácidos.
- **Ribosomas:** Orgánulo celular en el que tiene lugar la síntesis de proteínas.
- **Síntesis:** Proceso de obtención de un compuesto a partir de sustancias más sencillas.

ANEXOS

- Tabla de selección de estudios.

Numeración	Año de publicación	Autor	Título del Estudio	Nombre de la revista	Cuartil	Incluido	Excluido	Motivos de exclusión
1	2021	Tsai T, Tsai C, Kuo K, Yu H.	Rational stepwise approach for Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children	Journal of Microbiology, Immunology and Infection	Q1		X	Artículo sin resultados de estudios
2	2020	Chen Y, Hsu W, Chang T.	Macrolide-Resistant Mycoplasma pneumoniae Infections in Pediatric Community-Acquired Pneumonia	Emerging Infectious Diseases	Q1		X	Artículo sin resultados de estudios
3	2022	Kim K, et al.	Global Trends in the Proportion of Macrolide-Resistant Mycoplasma pneumoniae Infections: A Systematic Review and Meta-analysis	JAMA network open	Q1		X	Artículo sin resultados de estudios
4	2023	Pellegrino R, et al.	Acute pharyngitis in children and adults: descriptive comparison of current recommendations from national and international guidelines and future perspectives	European Journal of Pediatrics	Q1		X	Artículo sin resultados de estudios
5	2023	Tsalik E, et al.	Efficacy and safety of azithromycin versus placebo to treat lower respiratory tract infections associated with low procalcitonin: a randomised, placebo-controlled, double-blind, non-inferiority trial	The Lancet Infectious Diseases	Q1		X	Artículo sin resultados de estudios
6	2022	Wang X, et al.	Mycoplasma pneumoniae triggers pneumonia epidemic in autumn and winter in Beijing: a multicentre, population-based epidemiological study between 2015 and 2020	Emerging Microbes and Infections	Q1		X	Artículo sin resultados de estudios
7	2023	Zahari N, et al.	A Review of the Resistance Mechanisms for beta-Lactams, Macrolides and Fluoroquinolones among Streptococcus pneumoniae.	Medicina (Lithuania)	Q2		X	Artículo sin resultados de estudios

8	2023	Jiang T, et al.	The clinical significance of macrolide resistance in pediatric <i>Mycoplasma pneumoniae</i> infection during COVID-19 pandemic	Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	Q1		X	Artículo sin resultados de estudios
9	2022	Cantón R, et al.	Decalogue for the selection of oral antibiotics for lower respiratory tract infections	Revista Espanola de Quimioterapia	Q3		X	Artículo sin resultados de estudios
10	2023	Álvaro AI, et al.	Macrolide-resistant <i>Mycoplasma pneumoniae</i> : Do we know the situation in Europe?	Revista Espanola de Quimioterapia	Q3		X	Artículo sin resultados de estudios
11	2020	Jednačak T, Mikulandra I, Novak P.	Advanced Methods for Studying Structure and Interactions of Macrolide Antibiotics	International Journal of Molecular Sciences	Q1	X		
12	2022	Zhu X, et al.	Distribution and Drug Resistance of Bacterial Pathogens Associated with Lower Respiratory Tract Infection in Children and the Effect of COVID-19 on the Distribution of Pathogens	Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology	Q2	X		
13	2018	Vázquez N, Mankin AS.	How macrolide antibiotics work	Trends in Biochemical Sciences	Q1	X		
14	2022	Wang G, Wu P, Tang R, Zhang W.	Global prevalence of resistance to macrolides in <i>Mycoplasma pneumoniae</i> : a systematic review and meta-analysis	JAMA network open	Q1	X		
15	2024	Xu M, et al.	Molecular epidemiology of <i>Mycoplasma pneumoniae</i> pneumonia in children, Wuhan, 2020-2022	BMC Microbiology	Q2	X		
16	2023	Miriti DM, Muthini JM, Nyamache AK.	Study of bacterial respiratory infections and antimicrobial susceptibility profile among antibiotics naive outpatients visiting Meru teaching and referral hospital, Meru County, Kenya in 2018	BMC Microbiology	Q2	X		

17	2022	Niederman MS, Torres A.	Respiratory infections	European Respiratory Review	Q1	X		
18	2021	Pollock J, Chalmers JD.	The immunomodulatory effects of macrolide antibiotics in respiratory disease	Pulmonary Pharmacology and Therapeutics	Q2	X		
19	2024	Fu P, et al.	Molecular Evolution and Increasing Macrolide Resistance of <i>Bordetella pertussis</i> , Shanghai, China, 2016-2022	Emerging Infectious Diseases	Q1	X		
20	2023	Álvaro AI, et al.	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> y resistencias a macrólidos: ¿Conocemos la situación en Europa?	Revista Espanola de Quimioterapia	Q3	X		
21	2023	Xu L, Fang C.	Case Report: Omadacycline in the treatment of macrolide-unresponsive <i>Mycoplasma pneumoniae</i> pneumonia in an adolescent patient	Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	Q1		X	Artículo sin resultados de estudios
22	2023	Carrera-Salinas A, et al.	Genetic Adaptation and Acquisition of Macrolide Resistance in <i>Haemophilus</i> spp. during Persistent Respiratory Tract Colonization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients Receiving Long-Term Azithromycin Treatment	Microbiology spectrum	Q1		X	Artículo sin resultados de estudios
23	2023	Saatchi A, et al.	Quality of antibiotic prescribing for pediatric community-acquired Pneumonia in outpatient care	BMC Pediatrics	Q2		X	Artículo sin resultados de estudios
24	2021	Xu C, et al.	Mutations in domain V of <i>Mycoplasma pneumoniae</i> 23S rRNA and clinical characteristics of pediatric <i>M. pneumoniae</i> pneumonia in Nanjing, China	Journal of International Medical Research	Q3	X		
25	2021	Tang M, et al.	Comparison of different detection methods for <i>Mycoplasma pneumoniae</i> infection in children with community-acquired pneumonia	BMC Pediatrics	Q2	X		

26	2022	Zhang J, Zhang D, Wang X, Wei X, Li H.	Macrolide susceptibility and molecular characteristics of <i>Bordetella pertussis</i>	Journal of Medical Internet Research	Q1	X		
27	2023	Yen M, et al.	The clinical significance of and the factors associated with macrolide resistance and poor macrolide response in pediatric <i>Mycoplasma pneumoniae</i> infection: A retrospective study	Journal of Microbiology, Immunology and Infection	Q1	X		
28	2019	Oishi T, et al.	Comparing Antimicrobial Susceptibilities among <i>Mycoplasma pneumoniae</i> Isolates from Pediatric Patients in Japan between Two Recent Epidemic Periods	Antimicrobial Agents and Chemotherapy	Q1	X		
29	2021	Wang Y, et al.	Increased Macrolide Resistance Rate of M3562 <i>Mycoplasma pneumoniae</i> Correlated With Macrolide Usage and Genotype Shifting	Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	Q1		X	Artículo sin resultados de estudios
30	2022	Sung M, et al.	Regional and annual patterns in respiratory virus co-infection etiologies and antibiotic prescriptions for pediatric <i>mycoplasma pneumoniae</i> pneumonia	European Review for Medical and Pharmacological Sciences	Q2		X	Artículo sin resultados de estudios
31	2019	Guo D, et al.	Epidemiology and mechanism of drug resistance of <i>Mycoplasma pneumoniae</i> in Beijing, China: A multicenter study	Bosnian Journal of Basic Medical Sciences	Q2		X	Artículo sin resultados de estudios
32	2024	Gong C, et al.	Increase of respiratory illnesses among children in Beijing, China, during the autumn and winter of 2023	Euro surveillance	Q1		X	Artículo sin resultados de estudios
33	2021	Cantón R.	Current microbiological aspects of community respiratory infection beyond COVID-19	Revista Espanola de Quimioterapia	Q3		X	Artículo sin resultados de estudios
34	2022	Kamel AM, Monem MSA, Sharaf NA, Magdy N, Farid SF.	Efficacy and safety of azithromycin in Covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials	Reviews in Medical Virology	Q1		X	Artículo sin resultados de estudios
35	2021	Lucien M, et al.	Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19	International Journal of Infectious Diseases	Q1	X		

			era: Perspective from resource-limited settings					
36	2022	Chen J, et al.	Mycoplasma pneumoniae among Chinese Outpatient Children with Mild Respiratory Tract Infections during the Coronavirus Disease 2019 Pandemic	Microbiology spectrum	Q1		X	Artículo sin resultados de estudios
37	2021	Mraheil M, et al.	Dual Role of Hydrogen Peroxide as an Oxidant in Pneumococcal Pneumonia.	Antioxidants and Redox Signaling	Q1		X	Artículo sin resultados de estudios
38	2023	Wang N, et al.	In vitro pharmacodynamics of nemonoxacin and other antimicrobial agents against Mycoplasma pneumoniae	Microbiology spectrum	Q1		X	Artículo relacionado a resistencia bacteriana a macrólidos en infecciones no respiratorias
39	2021	Ishida T, et al.	Antimicrobial prescription practices for outpatients with acute respiratory tract infections: A retrospective, multicenter, medical record-based study	PLoS One	Q1		X	Artículo sin resultados de estudios
40	2022	Sreenath K, et al.	Mycoplasma pneumoniae among Hospitalized Patients with Acute Respiratory Tract Infections in an Indian Tertiary Care Hospital: an Underreported Health Problem	Microbiology spectrum	Q1		X	Artículo sin resultados de estudios
41	2021	Lanata M, et al.	Macrolide-Resistant Mycoplasma pneumoniae Infections in Children, Ohio, USA	Emerging Infectious Diseases	Q1	X		
42	2021	Yao W, et al.	The therapeutic effects of naringenin on bronchial pneumonia in children	Pharmacology Research and Perspectives	Q1		X	Artículo sin resultados de estudios
43	2019	Garriss G, et al.	Genomic Characterization of the Emerging Pathogen Streptococcus pseudopneumoniae	mBio	Q1		X	Artículo relacionado a resistencia bacteriana a macrólidos en infecciones no respiratorias
44	2021	Fay K, et al.	Patterns of Antibiotic Nonsusceptibility Among Invasive Group A	Clinical Infectious Diseases	Q1	X		

			Streptococcus Infections-United States, 2006-2017					
45	2022	Jin P, et al.	Genomic Analysis of Mycobacterium abscessus Complex Isolates from Patients with Pulmonary Infection in China	Microbiology spectrum	Q1		X	Artículo relacionado a resistencia bacteriana a macrólidos en infecciones no respiratorias
46	2023	Hardman S, et al.	Seasonal Azithromycin Use in Paediatric Protracted Bacterial Bronchitis Does Not Promote Antimicrobial Resistance but Does Modulate the Nasopharyngeal Microbiome	International Journal of Molecular Sciences	Q1		X	Artículo sin resultados de estudios
47	2022	Bridel S, et al.	A comprehensive resource for Bordetella genomic epidemiology and biodiversity studies	Nature Communications	Q1		X	Artículo relacionado a resistencia bacteriana a macrólidos en infecciones no respiratorias
48	2022	Fong W, et al.	Genomic and transcriptomic variation in Bordetella spp. following induction of erythromycin resistance	Journal of Antimicrobial Chemotherapy	Q1		X	Artículo relacionado a resistencia bacteriana a macrólidos en infecciones no respiratorias
49	2021	Lin X, et al.	Analysis of antibiotic sensitivity and resistance genes of Bordetella pertussis in Chinese children	Medicina (Baltimore)	Q2		X	Artículo sin resultados de estudios
50	2022	Li L, et al.	Molecular beacon based real-time PCR p1 gene genotyping, macrolide resistance mutation detection and clinical characteristics analysis of Mycoplasma pneumoniae infections in children	BMC Infectious Diseases	Q1		X	Artículo relacionado a resistencia bacteriana a macrólidos en infecciones no respiratorias
51	2024	Nordholm A, et al.	Mycoplasma pneumoniae epidemic in Denmark, October to December, 2023	Eurosurveillance	Q1		X	Artículo relacionado a resistencia bacteriana a macrólidos en infecciones no respiratorias
52	2022	Hyun H, et al.	Risk factor-based analysis of community-acquired pneumonia, healthcare-associated pneumonia and hospital-acquired pneumonia: Microbiological distribution, antibiotic resistance, and clinical outcomes	PLoS One	Q1		X	Artículo sin resultados de estudios

53	2022	Ivaska L, Barkoff AM, Mertsola J, He Q.	Macrolide Resistance in <i>Bordetella pertussis</i> : Current Situation and Future Challenges	Antibiotics	Q1	X		
54	2022	Qian S, Siu J, Hussein A, Zheng Y.	Appropriate prescribing of azithromycin for community-acquired pneumonia	Internal Medicine Journal	Q2		X	Artículo sin resultados de estudios
55	2019	Xu Z, et al.	Genomic epidemiology of erythromycin-resistant <i>Bordetella pertussis</i> in China	Emerging Microbes and Infections	Q1	X		
56	2020	Yao K, et al.	The epidemic of erythromycin-resistant <i>Bordetella pertussis</i> with limited genome variation associated with pertussis resurgence in China	Expert Review of Vaccines	Q1		X	Artículo relacionado a resistencia bacteriana a macrólidos en infecciones no respiratorias
57	2022	Lee J, et al.	Persistent high macrolide resistance rate and increase of macrolide-resistant ST14 strains among <i>Mycoplasma pneumoniae</i> in South Korea, 2019-2020	Journal of Microbiology, Immunology and Infection	Q1		X	Artículo relacionado a resistencia bacteriana a macrólidos en infecciones no respiratorias
58	2019	Guo D, et al.	Allele-specific real-time PCR testing for minor macrolide-resistant <i>Mycoplasma Pneumoniae</i>	BMC Infectious Diseases	Q1		X	Artículo relacionado a resistencia bacteriana a macrólidos en infecciones no respiratorias
59	2021	Seume P, et al.	Protocol for an 'efficient design' cluster randomised controlled trial to evaluate a complex intervention to improve antibiotic prescribing for CHildren presenting to primary care with acute COugh and respiratory tract infection: the CHICO study	BMJ Open	Q1		X	Artículo sin resultados de estudios.
60	2023	Kyprianou M, et al.	Macrolides for better resolution of community-acquired pneumonia: A global meta-analysis of clinical outcomes with focus on microbial aetiology	International Journal of Antimicrobial Agents	Q1	X		
61	2021	Mi YM, et al.	Effect of Macrolides and β -lactams on Clearance of <i>Bordetella pertussis</i> in the Nasopharynx in Children With Whooping Cough	Pediatric Infectious Disease Journal	Q1	X		

62	2022	Koide K, et al.	Genotyping and macrolide-resistant mutation of <i>Bordetella pertussis</i> in East and South-East Asia	Journal of Global Antimicrobial Resistance	Q2		X	Artículo relacionado a resistencia bacteriana a macrólidos en infecciones no respiratorias
63	2023	Fu P, et al.	Emergence and spread of MT28 ptxP3 allele macrolide-resistant <i>Bordetella pertussis</i> from 2021 to 2022 in China	International Journal of Infectious Diseases	Q1	X		
64	2022	Wu X, et al.	A Cross-Sectional Study Revealing the Emergence of Erythromycin-Resistant <i>Bordetella pertussis</i> Carrying ptxP3 Alleles in China	Frontiers in Microbiology	Q1		X	Artículo sin resultados de estudios.
65	2022	Yamba Yamba L, et al.	Extensive/Multidrug-Resistant Pneumococci Detected in Clinical Respiratory Tract Samples in Southern Sweden Are Closely Related to International Multidrug-Resistant Lineages	Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	Q1		X	Artículo sin resultados de estudios.
66	2023	Helmy AK, Sidkey NM, El-Badawy RE, Hegazi AG.	Emergence of microbial infections in some hospitals of Cairo, Egypt: studying their corresponding antimicrobial resistance profiles	BMC Infectious Diseases	Q1		X	Artículo relacionado a resistencia bacteriana a macrólidos en infecciones no respiratorias
67	2019	Zhao F, et al.	Antimicrobial susceptibility and molecular characteristics of <i>Mycoplasma pneumoniae</i> isolates across different regions of China	Antimicrobial Resistance and Infection Control	Q1		X	Artículo relacionado a resistencia bacteriana a macrólidos en infecciones no respiratorias
68	2022	Lin LN, Zhou JS, Hua CZ, Bai GN, Mi YM, Zhou MM.	Epidemiological and clinical characteristics of pertussis in children and their close contacts in households: A cross-sectional survey in Zhejiang Province, China	Frontiers in Pediatrics	Q2		X	Artículo sin resultados de estudios.
69	2023	Li J, et al.	Severe problem of macrolides resistance to common pathogens in China	Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	Q1	X		
70	2022	Lie KC, Shakinah S, Pasaribu A,	Observational Study on Secondary Bacterial Infection and the Use of Antibiotics in	Acta medica Indonesiana	Q3		X	Artículo sin resultados de estudios.

		Sinto R, Nainggolan L.	COVID-19 Patients Treated in a Tertiary Referral Hospital					
71	2021	Tsai W, et al.	Emergence of macrolide-resistant <i>Streptococcus pyogenes</i> emm12 in southern Taiwan from 2000 to 2019.	Journal of Microbiology, Immunology and Infection	Q1	X		
72	2023	Erami M, et al.	COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA) in Iranian patients admitted with severe COVID-19 pneumonia.	Journal of Infectious Diseases	Q1		X	Artículo sin resultados de estudios.
73	2022	Munson E, Lavey SC, Lasure MR, Fox BC.	Changes in <i>Streptococcus pneumoniae</i> Susceptibility in Wisconsin: Implications for Clinical Treatment Decisions for Respiratory Infections.	Clinical Medicine and Research	Q2		X	Artículo sin resultados de estudios.
74	2022	Elmahi O, et al.'	Antimicrobial resistance and one health in the post COVID-19 era: What should health students learn?	Antimicrobial Resistance and Infection Control	Q1	X		
75	2021	Yamaguchi M, et al.	Epidemiological analysis of pneumococcal strains isolated at Yangon Childrens Hospital in Myanmar via whole-genome sequencing-based methods.	Microbial genomics	Q1		X	Artículo sin resultados de estudios.
76	2022	Gonzales BE, et al.	Increase of Macrolide-Resistance in <i>Streptococcus pneumoniae</i> Strains After the Introduction of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Lima, Peru.	Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	Q1		X	Artículo sin resultados de estudios.
77	2022	Hsieh YC, et al.	Global Genome Diversity and Recombination in <i>Mycoplasma pneumoniae</i> .	Emerging Infectious Diseases	Q1		X	Artículo relacionado a resistencia bacteriana a macrólidos en infecciones no respiratorias
78	2023	Li L, Ma J, Yu Z, Li M, Zhang W, Sun H.	Epidemiological characteristics and antibiotic resistance mechanisms of <i>Streptococcus pneumoniae</i> : An updated review	Microbiological Research	Q1	X		
79	2019	Chang Y, et al.	Clinical pattern of antibiotic overuse and misuse in primary healthcare hospitals in the southwest of China.	PLoS One	Q1		X	Artículo relacionado a resistencia bacteriana a macrólidos en infecciones no respiratorias

80	2022	Gutiérrez IF, et al.	Epidemiological characteristics and serotype distribution of culture-confirmed pediatric pneumococcal pneumonia before and after PCV 10 introduction, a multicenter study in Bogota, Colombia, 2008-2019	Vaccine	Q1	X		
81	2020	Teri A, et al.	Molecular characterization of Mycobacterium abscessus subspecies isolated from patients attending an Italian Cystic Fibrosis Centre.	New Microbiologica	Q3		X	Artículo sin resultados de estudios.
82	2022	Sempere J, et al.	A national longitudinal study evaluating the activity of cefditoren and other antibiotics against non-susceptible Streptococcus pneumoniae strains during the period 2004-20 in Spain	Antimicrobial Agents and Chemotherapy	Q1	X		
83	2022	Charlotte H, et al.	Children with Mycoplasma pneumoniae infection in Taiwan: Changes in molecular characteristics and clinical outcomes.	Journal of the Formosan Medical Association	Q2		X	Artículo sin resultados de estudios.
84	2020	Kawaguchiya M, et al.	High prevalence of antimicrobial resistance in non-vaccine serotypes of non-invasive/colonization isolates of Streptococcus pneumoniae: A cross-sectional study eight years after the licensure of conjugate vaccine in Japan.	Journal of Infection and Public Health	Q1	X		
85	2023	Kamal A, Ghazy RM, Sherief D, Ismail A, Ellakany WI.	Helicobacter pylori eradication rates using clarithromycin and levofloxacin-based regimens in patients with previous COVID-19 treatment: a randomized clinical trial.	BMC Infectious Diseases	Q1		X	Artículo relacionado a resistencia bacteriana a macrólidos en infecciones no respiratorias
86	2023	Brouwer S, et al.	Pathogenesis, epidemiology and control of Group A Streptococcus infection	Nature Reviews Microbiology	Q1	X		
87	2021	Khademi F, Vaez H, Sahebkar A, Taheri RA.	Group A Streptococcus Antibiotic Resistance in Iranian Children: A Meta-analysis	Oman Medical Journal	Q2	X		

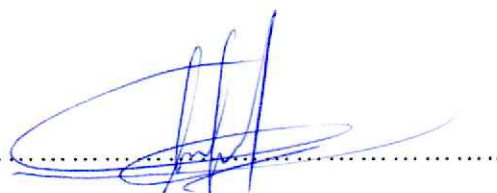
88	2020	Pappa O, et al.	Antibiotic Resistance of Legionella pneumophila in Clinical and Water Isolates-A Systematic Review.	International Journal of Environmental Research and Public Health	Q2		X	Artículo relacionado a resistencia bacteriana a macrólidos en infecciones no respiratorias
89	2020	Oppegaard O, Skrede S, Mylvaganam H, Kittang BR.	Emerging Threat of Antimicrobial Resistance in β -Hemolytic Streptococci	Frontiers in Microbiology	Q1	X		
90	2020	Zhou Y, et al.	Impact of viral coinfection and macrolide-resistant mycoplasma infection in children with refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia.	BMC Infectious Diseases	Q1		X	Artículo sin resultados de estudios.

Tabla 3. Tabla de selección de estudios (1-31) (Elaboración propia).

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Darwin David Molina Asitimbay portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0106066053. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación “Resistencia bacteriana a macrólidos en infecciones respiratorias” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 2 de octubre de 2025



Darwin David Molina Asitimbay
C.I. 0106066053