



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



Universitat Autònoma
de Barcelona

Programa de Doctorado en Medicina.

Departamento de Medicina.

Facultad de Medicina.

***Pseudomonas aeruginosa* en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica;
papel de los patrones de resistencia e impacto en las agudizaciones graves.**

TESIS DOCTORAL presentada por

Ana María Rodrigo Troyano para optar al grado de Doctor.

Director: **Dr. Oriol Sibila Vidal**

Tutor: **Dr. Vicente Plaza Moral**

Barcelona 2019



Universitat Autònoma
de Barcelona

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR Y TUTOR DE TESIS

El doctor Oriol Sibila Vidal médico adjunto del servicio de Neumología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y el doctor Vicente Plaza Moral, Profesor agregado del Departamento de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona y Director del servicio de Neumología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

CERTIFICAN:

Que la Tesis Doctoral que lleva por título **“*Pseudomonas aeruginosa* en la Enfermedad pulmonar obstructiva Crónica, papel de los patrones de resistencia e impacto en las agudizaciones graves”**, presentada por Ana María Rodrigo Troyano para optar al grado de Doctor, ha sido realizada bajo su dirección. Una vez finalizada alcanza los requisitos formales y científicos para proceder a su presentación en público y a su evaluación por el tribunal correspondiente.

Y para que quede constancia a los efectos oportunos, firman la presente:

Director: **Dr. Oriol Sibila Vidal**

Tutor: **Dr. Vicente Plaza Moral**

Barcelona 2019

Ignoramos nuestra verdadera estatura hasta que nos ponemos en pie.

Emily Dickinson

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Oriol Sibila por su apoyo incondicional desde el inicio de mi formación, por ser un guía académico cercano, humano y un ejemplo a seguir en muchos aspectos de la vida, tanto profesionales como personales.

Al Dr. Plaza, tutor de esta tesis doctoral y profesor durante mi formación universitaria.

A Sílvia, Guillermo y Ana. Todo lo compartido durante estos años nos hace más sabios y fuertes. Nuestra amistad, lealtad y sentido de la justicia conseguirá superar todos los obstáculos que nos encontremos por el camino. Gracias, por tanto.

A todos los compañeros y amigos del servicio de neumología del hospital de Sant Pau, en especial a la sala de hospitalización. Trabajar bajo un paraguas cálido y amable es una suerte incommensurable.

A Paloma y a Diego por su soporte diario en la recta final de esta tesis doctoral, por sus buenos consejos y su cariño.

A mi compañero de vida, por su respeto y amor todos estos años, por mantener mi cordura y luchar todas las batallas que se nos presentan bajo una misma bandera.

A mis padres por todo su trabajo y esfuerzo, por su orgullo y dedicación. Gracias por darme las herramientas necesarias para construir una base sólida para mi futuro.

A mi madre, a mi abuela y a todas las mujeres que vinieron antes que ellas, por educarme en la lucha constante hacia un mundo más justo e igualitario.

Gracias.

PRESENTACIÓN

La presente tesis doctoral es el resultado de dos estudios clínicos dirigidos a conocer el impacto de las agudizaciones por *Pseudomonas aruginosa* en los pacientes con EPOC y agudizaciones graves.

Los resultados de estos estudios permiten una mayor caracterización de estos pacientes aportando información relevante que puede ayudar en su manejo clínico.

Este proyecto de tesis se ha llevado a cabo bajo la supervisión del Dr. Oriol Sibila Vidal, director de tesis, y bajo la tutoría del Dr. Vicente Plaza Moral en el Servicio de Neumología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y el instituto de Investigación Biomédica de Sant Pau (IIB Sant Pau), en el marco del programa de Doctorado de la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB).

LISTADO DE ABREVIATURAS

AEPOC	Agudizaciones de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
BGN	Bacilos gram negativos
CI	Confidence interval
COVs	Compuestos volátiles orgánicos
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
SD	Standard desviation
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
FEV1	Volumen espiratorio forzado en un segundo
FQ	Fibrosis quística
FVC	Capacidad vital forzada
HCAP	Health Care Associated Pneumonia
RIQ	Interquartile range
MDR	Multi Drug Resistant
MPP	Microorganismos potencialmente patógenos
NAC	Neumonía adquirida en la comunidad
NAV	Neumonía asociada al ventilador
NN	Neumonía nosocomial
OR	Odds ratio
PDR	Pan drug resistant
PPM	Potential pathogenic microorganisms
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
TC	Tomografía computerizada
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
XDR	Extreme Drug Resistant

ÍNDICE

RESUMEN	15
SUMMARY	17
1. INTRODUCCIÓN	21
1.1 Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)	21
1.2 Agudizaciones de la EPOC	23
1.3 Infección respiratoria por <i>P. aeruginosa</i>	25
1.4 Patrones de resistencia de <i>P. aeruginosa</i>	35
1.5 Patrones de resistencia de <i>P. aeruginosa</i> en las AEPOC	39
2. HIPÓTESIS	45
3. OBJETIVO	49
4. PUBLICACIONES ORIGINALES	53
5. RESUMEN GLOBAL DE RESULTADOS	57
6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN	63
7. CONCLUSIONES	73
8. LÍNEAS DE FUTURO	77
9. BIBLIOGRAFIA	81
10. ANEXO: PUBLICACIONES RELACIONADAS	95

RESUMEN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad prevalente que genera un gran impacto social y sanitario. Las agudizaciones de la enfermedad son la causa más importante de admisión hospitalaria, gasto sanitario y mortalidad, siendo las infecciones bronquiales la causa más frecuente de agudización.

La infección por *P. aeruginosa* se ha asociado a peores resultados clínicos en diferentes enfermedades respiratorias. En la EPOC, se aísla de forma frecuente en las agudizaciones graves que requieren de ingreso hospitalario. Además en los últimos años se ha apreciado un aumento en el patrón de resistencias a los antibióticos más utilizados. Sin embargo, el impacto de la infección bronquial por *P.aeruginosa* y sus patrones de resistencia en pacientes con EPOC y agudizaciones frecuentes no está bien establecido.

La hipótesis que nos planteamos es que los pacientes con EPOC y agudizaciones graves por *P. aeruginosa* tienen peores resultados clínicos, presentando una mayor tasa de readmisión hospitalaria y que el patrón de resistencia microbiológica tiene un impacto en el pronóstico.

Es por ello que el objetivo de esta tesis es evaluar el impacto de *P. aeruginosa* y su patrón de resistencias en las agudizaciones de EPOC que requieren de ingreso hospitalario.

Con esta premisa se diseñaron dos estudios prospectivos en los que se incluyeron pacientes con agudizaciones graves de EPOC.

En el primer estudio se incluyeron solo los pacientes con EPOC y cultivo de esputo positivo al ingreso para *P. aeruginosa* y se evaluaron resultados clínicos en función del patrón de resistencia.

Este estudio concluye que los pacientes EPOC ingresados por una agudización con aislamiento de *P. aeruginosa* en el cultivo de esputo tienen diferentes resultados en función del patrón de resistencia a antibióticos. Los pacientes con *P. aeruginosa* multisensible presentaban mayor mortalidad comparados con los que tenían un patrón de resistencia a antibióticos, y permanecían en la vía aérea a pesar de recibir un correcto tratamiento antibiótico, sugiriendo distintas formas de virulencia en función del patrón de resistencias.

En el segundo estudio se reclutaron pacientes con agudización grave de EPOC independientemente del aislamiento microbiológico. Posteriormente se evaluaron prevalencia, factores de riesgo e impacto en resultados, del grupo de pacientes con aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* al compararlo con aquellos en los que no se aislaban MPP.

Este estudio concluye que el aislamiento de *P. aeruginosa* juega un papel importante en la evolución de los pacientes con EPOC, aumentando el porcentaje de readmisiones por agudización y persistiendo en el esputo durante el seguimiento.

La conclusión global de este trabajo es que las agudizaciones graves de EPOC debidas a *P.aeruginosa* presentan peores resultados clínicos, asociándose a un mayor número de readmisiones hospitalarias y se han observado diferencias en la evolución clínica de los pacientes en función del patrón de resistencia antibiótica.

SUMMARY

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a prevalent disease that generates a great social and health impact. The exacerbations of the disease are the most important cause of hospital admission, health expenditure and mortality, with bronchial infections being the most frequent cause of exacerbation.

P. aeruginosa infection has been associated with poorer clinical outcomes in different respiratory diseases. In COPD, it is frequently isolated in severe exacerbations that require hospital admission. In addition, in recent years there has been an increase in the pattern of resistance to the most commonly used antibiotics. However, the impact of bronchial infection due to *P. aeruginosa* and its resistance patterns in patients with COPD and frequent exacerbations is not well established.

The hypothesis that we propose is that patients with COPD and exacerbations due to *P. aeruginosa* have poorer clinical results, presenting a greater hospital readmission and that the pattern of microbiological resistance has an impact on outcomes.

That is why the objective of this thesis is to evaluate the impact of *P. aeruginosa* and its pattern of resistance in exacerbations of COPD who required hospital admission.

In accordance with this premise, two prospective studies were designed in which patients with severe exacerbations of COPD.

In the first study, only patients with COPD and positive sputum culture at admission for *P. aeruginosa* were included and clinical results were evaluated according to the resistance pattern.

The first study concludes that COPD patients admitted for an exacerbation with isolation of *P. aeruginosa* in sputum culture have different results depending on the pattern of resistance to antibiotics. Patients with multisensible *P. aeruginosa* had higher mortality compared to those who had a pattern of resistance to antibiotics, who stayed in the airway despite receiving a correct antibiotic treatment, suggesting different forms of virulence depending on the pattern of resistance.

In the second study, patients with severe exacerbation and COPD were enrolled regardless of microbiological isolation. Subsequently, prevalence, risk factors and impact on the results of the group of patients with *P. aeruginosa* isolation were evaluated when compared to those in which MPP was not isolated.

This work concludes that the isolation of *P. aeruginosa* plays an important role in the evolution of patients with COPD, increasing the percentage of readmissions due to exacerbation and persisting in the sputum during follow-up.

The overall conclusion of this study is that severe exacerbations of COPD due to *P. aeruginosa* present worse clinical results, being associated with a greater number of hospital readmissions and differences in the clinical evolution of patients have been observed depending on the pattern of antibiotic resistance .

1. INTRODUCCIÓN

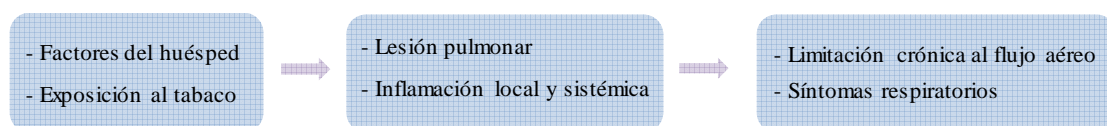
1. INTRODUCCIÓN

1.1 Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

La EPOC es una enfermedad respiratoria frecuente, prevenible y tratable. Se define como una enfermedad respiratoria caracterizada por síntomas persistentes y limitación crónica al flujo aéreo, causada principalmente por el tabaco [1,2].

La inhalación del humo de tabaco es el principal factor de riesgo para desarrollar EPOC, actualmente la exposición a otras sustancias o gases nocivos es menos frecuente. Esta exposición genera una inflamación crónica local de la vía aérea y destrucción de los alveolos produciendo la limitación crónica al flujo aéreo y síntomas respiratorios. También se produce una inflamación a nivel sistémico afectando por ejemplo a nivel metabólico y al sistema cardiovascular (**Figura 1**). [2]

Figura 1. Esquema etiopatología de la EPOC. *Adaptado de la GOLD.*



El diagnóstico se realiza ante la sospecha diagnóstica en pacientes adultos fumadores o exfumadores con un índice acumulado de más de 10 paquetes-año. Se realiza un espirometría que permite confirmar el diagnóstico cuando se evidencie un cociente entre el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV1) y la capacidad vital forzada (FVC) tras la prueba broncodilatadora inferior a 0,7[1].

Se trata de una enfermedad muy prevalente con una elevada morbi-mortalidad en todo el mundo. En España se han realizado varios estudios poblacionales que han

detectado una alta prevalencia de la enfermedad [3,4]. La revisión sistemática y meta-análisis de Halbert et al [5] mostró una prevalencia alrededor del 10% al evaluar 67 estudios en 28 países (**tabla 1**), evidenciándose una alta tasa de infra-diagnósticos.

Tabla 1. Estudios epidemiológicos sobre prevalencia de EPOC en España.

Estudio	Diseño	n	Lugar	Prevalencia
<u>Estudio IBERPOC</u> Sobradillo et al. 1999 [3]	Prospectivo	4035	España	10.6%
<u>Estudio EPISCAN</u> Miravittles et al. 2009 [4]	Prospectivo	3802	España	10.2%
Halbert et al. 2006 [5]	Revisión sistemática Meta-análisis	67 artículos	28 países	9-10%

La EPOC es una enfermedad muy heterogénea por lo que al margen de la definición espirométrica es preciso agrupar a los pacientes según diferencias en la enfermedad, síntomas, tratamiento y pronóstico. Según la guía española de la EPOC[1] se definen 4 fenotipos de enfermedad diferentes, el no agudizador con enfisema o bronquitis crónica, el fenotipo mixto EPOC-asma (ACO del inglés Asma-COPD Overlap), agudizador con enfisema y agudizador con bronquitis crónica.

El fenotipo agudizador se define como aquel paciente EPOC que ha presentado 2 o más agudizaciones en el último año que hayan precisado de cambios en el tratamiento médico o 1 agudización en el último año que haya precisado de ingreso hospitalario [6]. Se asocia a un peor pronóstico con mayor riesgo de hospitalización y mortalidad, es por eso que esta tesis se centra en este fenotipo concreto de pacientes, concretamente en los que presentan una agudización grave que requiere de ingreso hospitalario.

1.2 Agudizaciones de la EPOC

Las agudizaciones o exacerbaciones de la EPOC (AEPOC) se definen como un empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios que precisan de medicación adicional [2]. Forman parte de la historia natural de la enfermedad y se asocian a peores resultados clínicos, implicando deterioro clínico, disminución de la calidad de vida y mayor mortalidad [7–9].

Las AEPOC son la causa más frecuente de ingreso hospitalario en los pacientes con EPOC. Además, comportan una alta tasa de readmisiones hospitalarias, factor que implica un fuerte impacto económico en la sanidad global y un peor pronóstico clínico.

Los pacientes con EPOC y agudizaciones frecuentes presentan con frecuencia disnea como uno de los síntomas invalidantes principales, siendo los pacientes con más exacerbaciones los que presentan un peor índice de disnea al compararlos con los que no presentan agudizaciones [10]. Además, otros estudios han estudiado el impacto de las agudizaciones en la calidad de vida de los pacientes con EPOC, evidenciando que los pacientes con EPOC grave con 3 o más agudizaciones en el último año tenían un empeoramiento en su calidad de vida[11].

Por otro lado, el impacto económico derivado de la EPOC está representado principalmente por los ingresos hospitalarios debidos a AEPOC, siendo mayor a más gravedad de la enfermedad y mayor edad [12].

Dado el fuerte impacto de las exacerbaciones en la morbi-mortalidad de los pacientes y el importante gasto sanitario, estudiar los posibles desencadenantes ha sido una prioridad en los últimos años. Se han descrito factores ambientales como la

polución o los cambios de temperatura como posibles desencadenantes, no obstante, la causa más frecuente de las AEPOC son las infecciones bronquiales, muchas de ellas debidas a infecciones bacterianas [13,14].

Las bacterias comúnmente aisladas en las AEPOC son *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis* [15], aunque los bacilos gram negativos (BGN) como la *Pseudomonas aeruginosa* representan una proporción no despreciable sobretodo en un subgrupo más grave de pacientes.

A continuación nos centraremos en la infección debida a *P. aeruginosa* por ser el motivo de estudio de esta tesis doctoral.

1.3 Infección respiratoria por *P. aeruginosa*

P. aeruginosa es un BGN no fermentador, que crece mejor en aerobiosis y que es ubicuo en la naturaleza. Produce normalmente un flagelo polar único que proporciona a las bacterias un modo unipolar de motilidad y muchas fimbrias superficiales que emanan de la pared celular de los organismos (**figura 1**). Puede causar infecciones en múltiples localizaciones tanto en pacientes inmunodeprimidos como inmunocompetentes, pudiendo producir infecciones agudas o crónicas.

Figura 1. Esta ilustración muestra una imagen tridimensional (3D) generada por ordenador de tres bacterias *P. aeruginosa* resistentes a múltiples fármacos. La recreación artística está basada en imágenes de microscopía electrónica de barrido (SEM). Imagen cortesía de *U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) - Medical Illustrator*.



Desde el punto de vista respiratorio la infección por *P.aeruginosa* es una causa frecuente de neumonía nosocomial (NN) y también puede ser causa de neumonía adquirida en la comunidad (NAC). Es responsable también de infección bronquial en pacientes con patologías respiratorias crónicas como la EPOC y las bronquiectasias, siendo capaz de colonizar la vía aérea de los pacientes a pesar de recibir terapias antibióticas con intención erradicadora.

Múltiples estudios han tenido como objetivo determinar la prevalencia de esta bacteria y otros BGN potencialmente resistentes en las diferentes enfermedades respiratorias agudas y crónicas por la importancia en el tratamiento y pronóstico de estos pacientes. A continuación se describen algunos de los estudios más relevantes al respecto en las diferentes patologías respiratorias.

Neumonía adquirida en la comunidad debida a *P. aeruginosa*

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es la infección del parénquima pulmonar típicamente causada por patógenos como *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y bacterias intracelulares como la *Legionella pneumophila* y *Mycoplasma pneumoniae*. Los BGN son causa poco frecuentes de NAC, no obstante en los últimos años los BGN potencialmente resistentes entre ellos *P.aeruginosa* han emergido como una posible causa de NAC.

El inicio de tratamiento antibiótico precoz con una correcta cobertura antibiótica empírica es esencial para mejorar el pronóstico de la NAC. Sin embargo, esto a veces es complicado dado que a pesar de la realización de técnicas diagnósticas adecuadas solo en un 40-50% de los casos se consigue un diagnóstico microbiológico en esta patología [16]. La mayoría de las bacterias causantes de NAC son sensibles a los

tratamientos antibióticos empíricos de primera línea. No obstante, esto no ocurre cuando el germen causante es un BGN como *P.aeruginosa*.

Muchos estudios (**tabla 2**) se han elaborado para intentar describir la etiología microbiológica de los pacientes con NAC, enfocándose sobre todo en las causadas por BGN potencialmente resistentes y la detección de factores de riesgo relacionados, ya que un tratamiento antibiótico empírico inadecuado empeora significativamente el pronóstico de la enfermedad. La prevalencia de neumonía adquirida en la comunidad debida a BGN potencialmente resistentes según estudios europeos es de alrededor del 5% aumentando hasta el 10-20% en Asia. De estos aislamientos el porcentaje de *P.aeruginosa* puede variar entre el 20-46% de entre todos los BGN potencialmente resistentes. Muchos de los estudios citados tienen el objetivo de estudiar los factores de riesgo y diferencias en resultados entre los pacientes con NAC y pacientes con neumonía relacionada con el ámbito sanitario (definida como HCAP: *Healthcare associated pneumonia*) con la hipótesis de que se puedan asociar con una mayor incidencia de gérmenes resistentes y por ello presentar peores resultados clínicos. No obstante, a día de hoy no hay evidencia suficiente para cambiar las guías de práctica clínica en el tratamiento empírico de estos pacientes, por lo que los estudios se han centrado en determinar factores de riesgo individuales para infecciones por patógenos resistentes.

En un estudio realizado en Japón en 2013 se compararon pacientes con HCAP y pacientes con NAC [17]. Se introdujeron un total de 371 pacientes de los que 141 tenían HCAP y 230 NAC, se aisló un mayor porcentaje de BGN en los pacientes con HCAP que en los pacientes con NAC, con una prevalencia total de un 17% de BGN entre todos los pacientes, un 19% de ellas debidas a *P. aeruginosa*.

Otro estudio Europeo [18] analizó de forma prospectiva 5130 pacientes con NAC. La incidencia total de NAC debidas a enterobacteriaceae fue de 1.3% y debidas a

P.aeruginosa del 0.4%. Teniendo en cuenta que solo se consideraron aislamientos confirmados de BGN los aislados en hemocultivos o en cultivos de esputo de calidad (el resto se mencionan como aislamientos indeterminados), se aislaron 63 casos con enterobacteriaceae y 22 casos debidos a *P.aeruginosa*, lo que serían un total de 85 casos de BGN (el 2% de la población estudiada), el 27% de ellos debidos a *P. aeruginosa*.

Tabla 2. Estudios evaluando factores de riesgo, resultados y aislamientos microbiológicos en pacientes con NAC o HCAP, donde se describe la incidencia de BGN potencialmente resistentes.

Neumonía adquirida en la comunidad				
Primer autor/ año de publicación	Lugar	Número pacientes	Prevalencia de BGN	Prevalencia de PA/BGN
Kang et al. 2008 [19]	Asia	912	10%	26%
Falguera et al. 2009 [20]	España	3272	2%	46%
Shindo et al. 2009 [17]	Japón	371	17%	19%
Von Baum et al. 2009 [18]	Alemania	5130	2%	27%
Chalmers et al. 2011[21]	UK	1348	4%	19%
Li et al. 2011 [22]	China	345	21%	10%
Aliberti et al. 2012 [23]	Italia	935	5%	28%
Ma et al. 2013 [24]	China	1176	8%	44%
Wu et al. 2013 [25]	Taiwan	1646	37%	31%
Shindo et al. 2013 [26]	Japón	1413	21%	26%
Prina et al. 2015 [27]	España	1597	6%	76%

PA/BGN: Prevalencia de P.aeruginosa de entre todos los BGN potencialmente patógenos descritos en el estudio; UK: United Kingdom.

Neumonía nosocomial debida a *P. aeruginosa*

La neumonía nosocomial (NN) es la infección del parénquima pulmonar que se desarrolla tras más de 48 horas desde la admisión hospitalaria. Entre las NN, destaca la neumonía asociada al ventilador (NAV), que es el subgrupo más frecuente en la unidad de cuidados intensivos (UCI) [28].

En la NN el aislamiento de BGN es mayor que en la NAC. Hay múltiples estudios (**tabla 3**) que describen una elevada prevalencia de infección por estos MPP en este subgrupo de pacientes. Por ejemplo, Di Pasquale et al [29] evalúa en su estudio la asociación entre gravedad y etiología microbiológica de 343 pacientes con neumonía nosocomial del paciente crítico. Determinan la etiología microbiológica en 217 pacientes (63%) siendo los patógenos más frecuentes la *P.aeruginosa* y *enterobacteriaceae*.

Otro estudio realizado en EEUU y Canadá incluyó a 739 pacientes con NAV, en el momento de la inclusión en el 10.2% de los pacientes se aislaba *P.aeruginosa* (6.4%) o una bacteria MDR. El aislamiento de estos patógenos se asoció a una mayor mortalidad intrahospitalaria, mayor duración de ventilación mecánica y días de estancia hospitalaria [30].

En general, podemos ver que la influencia de los BGN en la NN es alta, siendo la *P.aeruginosa* uno de los gérmenes más prevalentes.

Tabla 3. Estudios evaluando pacientes con neumonía nosocomial donde se describe la etiología microbiológica.

Neumonía nosocomial				
Primer autor/ año de publicación	Lugar	Número de pacientes	Prevalencia de BGN	Prevalencia de PA/BGN
Chien et al. 2009 [31]	Taiwan	222/1428*	66%	47%
Parker et al. 2008 [30]	EEUU/ Canadá	739	33%	25%
Koulenti et al. 2009 [32]	UE	827	65%	25%
Di Pasquale et al 2014 [29]	España	343	40%	46%

*PA/BGN: Prevalencia de P.aeruginosa de entre todos los BGN potencialmente patógenos descritos en el estudio; *Número de aislamientos. EEUU: Estados Unidos; UE: Unión Europea.*

Las bronquiectasias no secundarias a Fibrosis Quística (de aquí en adelante referidas solo como bronquiectasias), son una enfermedad respiratoria crónica que se caracteriza por una dilatación anormal de los bronquios y bronquiolos [33]. La alteración en la inmunidad local en estos pacientes produce una colonización de las vías aéreas causando una respuesta inflamatoria crónica que aumenta el daño estructural conduciendo a un círculo vicioso.

Una proporción significativa de estos pacientes se colonizan por BGN potencialmente resistentes a una o más familias de antibióticos (*P.aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Klebsiella pneumoniae*). Múltiples estudios (**tabla 4**) describen la prevalencia de BGN y *P.aeruginosa* en esta patología respiratoria. En un estudio prospectivo realizado en Australia, King et al [34] incluyó a 81 pacientes y los siguió durante una media de 5 años. Al inicio *P.aeruginosa* era el segundo patógeno más aislado (12%) siendo los resultados similares tras el seguimiento (18%). Otros trabajos en Europa han determinado una prevalencia de BGN del 15% al 30%, siendo *P.aeruginosa* el BGN más prevalente en todos los casos.

Recientes estudios han demostrado una clara relación entre la presencia de *P.aeruginosa* y peores resultados clínicos, como un aumento en las admisiones hospitalarias, peor función pulmonar, peor calidad de vida y mayor mortalidad en pacientes con bronquiectasias [35,36].

Tabla 4. Estudios evaluando pacientes con bronquiectasias en los que se describen los aislamientos microbiológicos, destacando la incidencia de BGN potencialmente resistentes y *P.aeruginosa*.

Bronquiectasias no FQ				
Primer autor/ año de publicación	Lugar	Número pacientes	Prevalencia de BGN	Prevalencia de PA/BGN
King et al. 2007 [34]	Australia	89	15%	85%
Goeminne et al. 2014 [37]	Bélgica	245	19%	63%
Chalmers et al. 2014 [38]	UE	608	18%	63%
Sibila et al. 2015 [39]	España/ UK	50	30%	66%
Chalmers et al. 2017 [40]	UK	433	23%	62%

PA/BGN: Prevalencia de P.aeruginosa de entre todos los BGN potencialmente patógenos descritos en el estudio; UE: Unión Europea; UK: United Kingdom.

La mayoría de las AEPOC se deben a infecciones, muchas de ellas bacterianas, por lo que filiar la etiología microbiológica de estas agudizaciones ha sido foco de estudio en los últimos años, con interés especial en las infecciones por BGN potencialmente resistentes como la *P. aeruginosa* que han demostrado peores resultados clínicos y se asocian con pacientes más graves [41].

Varios estudios (**tabla 5**) han evaluado la etiología microbiológica de las exacerbaciones de EPOC, con especial atención en los BGN potencialmente resistentes (principalmente *P.aeruginosa*), dado el reto en el tratamiento que suponen. Un estudio retrospectivo realizado en Taiwan [42] describe una incidencia de BGN potencialmente resistentes mayor del 50% como causantes de exacerbación, un 31% debidos a *P. aeruginosa*. El aislamiento de *P.aeruginosa* se asoció a un ingreso más prolongado, predictor de fracaso respiratorio requiriendo ventilación mecánica y se asoció con un aumento en la mortalidad. Otro estudio realizado en China [22] estudió las diferencias en resultados clínicos y sensibilidades antibióticas de pacientes con NAC y AEPOC, y encontró mayor tasa de aislamiento de *P.aeruginosa* en las AEPOC. En general se ha observado una elevada prevalencia de BGN potencialmente resistentes que va entre el 15% al 50%.

Determinar los factores de riesgo para presentar agudizaciones debidas a *P.aeruginosa* en los pacientes con EPOC, ha sido un foco de estudio prioritario en los últimos años. Los estudios se han centrado en encontrar algún factor de riesgo modificable o identificar correctamente a los pacientes en riesgo de infección por *P.aeruginosa*, para poder diseñar una correcta estrategia de tratamiento.

En un estudio prospectivo realizado en España en 2009 [43] se estudiaron 188 pacientes con agudización de EPOC que requerían ingreso hospitalario, de ellos en el 31% se aisló *P.aeruginosa* en el cultivo de esputo. Se asoció el aislamiento de *P.aeruginosa* en pacientes con peor puntuación en índice BODE, con ingresos hospitalarios previos, corticoterapia oral previa y previo aislamiento de *P.aeruginosa*.

Tabla 5. Estudios donde se describe la prevalencia de bacilos gram negativos en pacientes con agudización de EPOC.

Agudizaciones de EPOC				
Primer autor/ año de publicación	Lugar	Número pacientes	Prevalencia de BGN	Prevalencia de PA/BGN
Lin et al. 2007 [42]	Taiwan	494*	50%	34%
Li et al. 2011 [22]	China	586	30%	27%
Domenech et al. 2013 [44]	España	111/224*	32%	74%
Ma et al. 2015 [45]	China	318	30%	22%
Chang et al. 2015 [46]	China	135	15%	80%
Kuwal et al. 2018 [47]	India	72*	33%	54%
Estirado et al. 2018 [48]	España	195	15%	86%

*PA/BGN: Prevalencia de P.aeruginosa de entre todos los BGN potencialmente patógenos descritos en el estudio; * número de exacerbaciones.*

1.4 Patrones de resistencia de *P. aeruginosa*

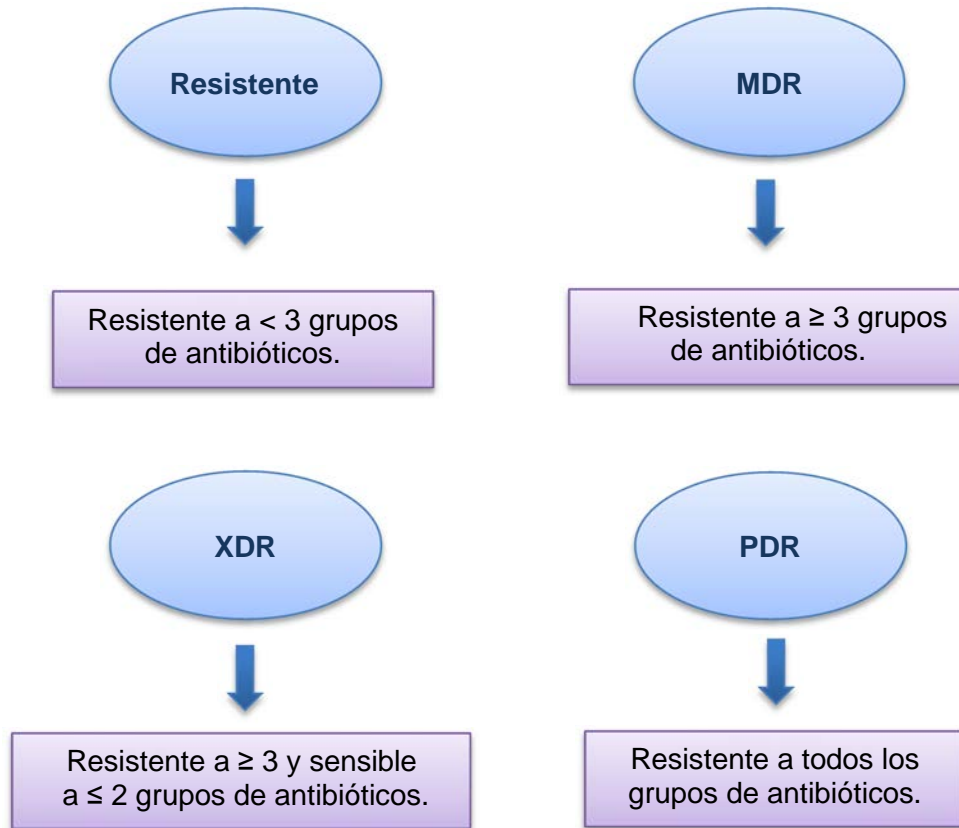
La resistencia a antibióticos ha aumentado en los últimos años y supone un reto en el tratamiento de las infecciones a nivel global.

P. aeruginosa es una bacteria con resistencia intrínseca a varias familias antibióticas y tiene una gran capacidad para generar nuevas resistencias ante antibióticos de amplio espectro. Es capaz también de crear biopelículas disminuyendo así su actividad metabólica, aumentando su potencial resistencia a antibióticos.

En los últimos años ha aumentado la tasa de *P. aeruginosa* resistente lo que dificulta el correcto tratamiento antibiótico empírico. Varios estudios han demostrado peores resultados clínicos en pacientes infectados por *P.aeruginosa* resistente [49–52], asociando el aislamiento de *P.aeruginosa* MDR a mayor mortalidad [53].

Según la ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*), se define como resistente la no susceptibilidad o susceptibilidad intermedia a los test de susceptibilidad in vitro. Por lo que una bacteria MDR es definida como no susceptible a al menos un agente en 3 o más familias antibióticas. Siendo XDR cuando es no susceptible a al menos un agente en todas menos una o dos familias antibióticas. Hablaríamos de PDR cuando no existiera susceptibilidad a ninguno de los agentes de todas las familias de antibióticos testados (**figura 2**) [54].

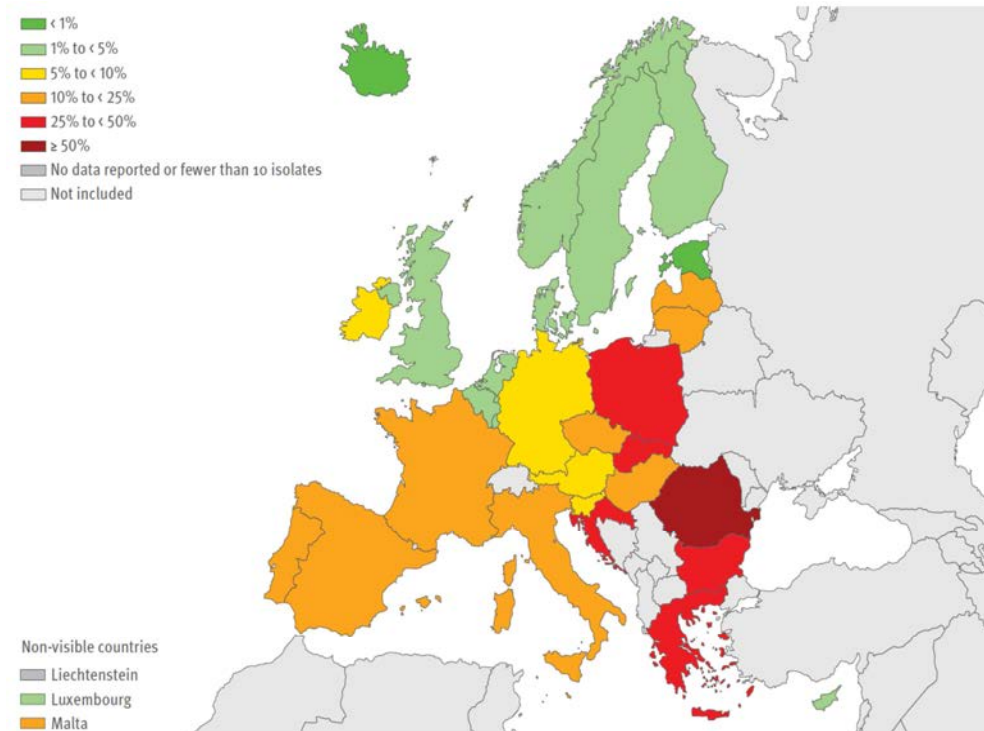
Figura 2. Esquema sobre nomenclatura de las cepas en función de la no susceptibilidad a los diferentes grupos de antibióticos testados.



MDR: Multi Drug Resistant; XDR: Extreme Drug Resistant; PDR: Pan Drug Resistant.

Según los datos de la ECDC en 2015 alrededor del 13% de aislamientos reportados en 30 países de la UE era para cepas resistentes a al menos 3 familias de antibióticos testados. Los porcentajes variaron significativamente en función del país, desde un 0% en Islandia o Estonia hasta un 66% en Rumanía (**figura 3**). En España se ha evidenciado una mayor tendencia en los últimos años, siendo en 2015 entre 5-10%.

Figura 3. Porcentaje de aislamientos de *P. aeruginosa* MDR entre ellas piperaciclina-tazobactam, ceftazidima, fluorquinolonas, aminoglicósidos y carbapenems. Datos de la ECDC Europa, 2015.



En la neumonía adquirida en la comunidad hay varios estudios que reportan una prevalencia variable de *P. aeruginosa* MDR en función de la localización geográfica.

En China un estudio retrospectivo [22] reportó que un 40% de *P.aeruginosa* eran MDR. Un porcentaje mayor fue descrito en un estudio italiano prospectivo [23] con 935 pacientes con NAC que requirieron ingreso, siendo el 58% de los aislamientos de *P.aeruginosa* MDR. En España se ha descrito un porcentaje algo menor en un estudio reciente [55] que mostró que un 4% de los casos de NAC eran debidos a *P. aeruginosa* un 32% de ellos MDR .

En la Neumonía nosocomial, el aislamiento de *P. aeruginosa* es más frecuente y se han realizado muchos estudios evaluando el impacto de las cepas MDR en los resultados clínicos de los pacientes. De entre las neumonías nosocomiales causadas por *P. aeruginosa* se describen un elevado porcentaje debidas a *P. aeruginosa* MDR. En un estudio internacional que englobaba a 5 países [53] los autores describen una prevalencia del 30% de *P. aeruginosa* MDR asociada a una mayor mortalidad intrahospitalaria, mayor estancia en UCI y días de ventilación mecánica. En otro estudio realizado en España [56] que evalúa NAV debida a *P. aeruginosa* se describen un 66% de *P.aeruginosa* MDR.

Finalmente, en las agudizaciones graves de EPOC, el aislamiento de bacterias MDR es relativamente frecuente, sobre todo en aquellos con necesidad de soporte con ventilación mecánica e intubación orotraqueal [57]. Con respecto a las AEPOC causadas por *P. aeruginosa* la tasa de cepas MDR puede variar en función de la localización. En un estudio realizado en Taiwan [42] describen un 16.8% de aislamientos de *P. aeruginosa* con una baja incidencia de MDR (2%). En cambio otro estudio realizado en China [22] la prevalencia de *P. aeruginosa* MDR ascendía al 45% y en España Garcia-Vidal [43] describía en un estudio retrospectivo de 188 pacientes un 77% de agudizaciones debidas a *P.aeruginosa* el 87% de ellas MDR.

En el próximo apartado se describirá mejor la implicación clínica y pronóstica de las exacerbaciones debidas a *P.aeruginosa* en los estudios realizados en los últimos años.

1.5 Patrones de resistencia de *P. aeruginosa* en las AEPOC

Varios estudios han demostrado que el aislamiento de *P.aeruginosa* en pacientes con EPOC se relaciona con enfermedad pulmonar más avanzada [58]. Su aislamiento debe contextualizarse en cada paciente en función de la situación clínica y los aislamientos microbiológicos definiendo así si se trata de una posible colonización, infección crónica o la causa de la exacerbación.

En 2005 Rosell [59] realizó un análisis de varios estudios en los que se realizaba una broncoscopia para cepillado protegido en los pacientes con EPOC en fase de estabilidad clínica y agudización. El análisis incluyó un total de 337 pacientes, 181 en fase de estabilidad clínica, 70 sanos y 86 en fase de agudización de EPOC. Una cuarta parte de los pacientes con EPOC estaban colonizados por algún MPP en fase de estabilidad clínica. La exacerbación se asoció a un crecimiento excesivo de MPP y con la aparición de *P.aeruginosa* en los cultivos, que se asociaba a síntomas de exacerbación independientemente de su carga bacteriana.

En los últimos años, se han descrito factores de riesgo para AEPOC debida a *P.aeruginosa* con la intención de seleccionar mejor a los pacientes con riesgo de tener una agudización por *P. aeruginosa* y así elegir un correcto tratamiento antibiótico empírico. Se han relacionado con un aumento de riesgo para *P.aeruginosa* el haber recibido antibiòticoterapia y corticoterapia sistémica [43,60] en los meses previos a la exacerbación así como la edad avanzada o las bronquiectasias asociadas [47,61].

Varios estudios (**tabla 7**) fueron elaborados para describir si los pacientes con agudización de EPOC e infección por *P. aeruginosa* presentaban peores resultados clínicos. En 2007 Lin et al [42] describió una mayor estancia hospitalaria, mayor necesidad de IOT y un aumento en la mortalidad asociada a *P.aeruginosa*. Un estudio

realizado en España en 2009 [43] evidenció que los pacientes con aislamiento de *P. aeruginosa* durante una agudización de EPOC se asociaban a una mayor tasa de readmisión hospitalaria.

Tabla 7. Estudios evaluando factores de riesgo y/o pronóstico de las AEPOC debidas a *P. aeruginosa*.

AEPOC debida a <i>P. aeruginosa</i>		
Primer autor/ año de publicación	País/n	Resultados relacionados con infección por <i>P.aeruginosa</i>.
Monsó <i>et al.</i> 2003 [62]	España n=90	<u>Factores de riesgo para <i>P. aeruginosa</i>:</u> Antibióticoterapia previa (3 meses). No vacunación antigripal.
Lin <i>et al.</i> 2007 [42]	Taiwan n=398	Mayor estancia hospitalaria >14d. Necesidad de intubación orotraqueal. Mortalidad intrahospitalaria.
Garcia-Vidal <i>et al.</i> 2009 [63]	España n=188	<u>Factores de riesgo para <i>P. aeruginosa</i>:</u> Peores resultados en BODE index. Hospitalizaciones el año previo. Corticoterapia sistémica previa. Previo aislamiento de <i>P. aeruginosa</i> .
Almagro <i>et al.</i> 2012 [64]	España n=181	Mayor mortalidad a los 3 años.
Gallego <i>et al.</i> 2014 [61]	España n=118	<u>Factores de riesgo para <i>P. aeruginosa</i>:</u> Bronquiectasias. Tratamiento antibiótico previo.
Kuwal <i>et al.</i> 2018 [47]	India n=72	<u>Factores de riesgo para <i>P. aeruginosa</i>:</u> Insuficiencia respiratoria hipercápnic. Uso previo corticoides sistémicos. Edad avanzada.

n: número de pacientes.

En conclusión, la infección por *P. aeruginosa* se ha asociado a peores resultados clínicos en diferentes enfermedades respiratorias tanto agudas como crónicas. Se han caracterizado algunos factores de riesgo para padecerla pero hay escasa evidencia acerca de la implicación de los patrones de resistencia en los resultados clínicos de estos pacientes, especialmente en las AEPOC graves. Con esta premisa se diseñaron los estudios que forman esta tesis doctoral y que se describen a continuación.

2. HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

Las AEPOC se asocian a un peor pronóstico y suponen una gran carga de utilización de recursos sanitarios. El 40-70% de las agudizaciones son de origen infeccioso, sin embargo, no se conoce bien el impacto de distintos gérmenes como agentes causantes de exacerbación en la evolución de los pacientes con EPOC.

En los últimos años varios estudios han demostrado que las agudizaciones de EPOC por *P. aeruginosa* se asocian a peores resultados clínicos y que las cepas resistentes de esta bacteria han ido aumentando de forma importante. No obstante, hay poca evidencia disponible evaluando el impacto de los patrones de resistencia de *P.aeruginosa* en las agudizaciones graves de EPOC.

La hipótesis de este trabajo es que los pacientes con AEPOC debidas a *P.aeruginosa* presentan peores resultados clínicos y diferentes resultados en función del patrón de resistencias antibióticas.

3. OBJETIVO

3. OBJETIVO

El objetivo principal de esta tesis doctoral es determinar el impacto clínico de la infección por *P.aeruginosa* y su patrón de resistencia en las agudizaciones graves de EPOC.

4. PUBLICACIONES ORIGINALES

4. PUBLICACIONES ORIGINALES

Rodrigo-Troyano A, Suarez-Cuartin G, Peiró M, Barril S, Castillo D, Sanchez-Reus F, Plaza V, Restrepo MI, Chalmers JD, Sibila O. “*Pseudomonas aeruginosa* resistance patterns and clinical outcomes in hospitalized exacerbations of COPD”. **Respirology**. 2016 21:1235-42.

Factor de impacto = 3.256 Q1 (clinical Medicine). *

*Journal Citation Report Science Edition 2016.

Rodrigo-Troyano A; Melo V; Marcos PJ; Laserna E; Peiró M; Suarez-Cuartin G; Perea L; Feliu A; Plaza V; Faverio P; Restrepo M; Anzueto A; Sibila O. “*Pseudomonas aeruginosa* in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with frequent hospitalized exacerbations: A prospective multicentre study”. **Respiration**. 2018. 96:417-24.

Factor impacto: 2.591 Q2 (clinical Medicine)*

*Journal Citation Report Science Edition 2017.

Factor de impacto global: 5.847

5. RESUMEN GLOBAL DE RESULTADOS

5. RESUMEN GLOBAL DE RESULTADOS

Esta tesis doctoral engloba dos estudios en los que se incluyeron pacientes con EPOC y agudización grave de EPOC que requerían ingreso hospitalario. En ambos estudios nos centramos en el papel de la infección bronquial por *P.aeruginosa* y los resultados clínicos de esos pacientes, teniendo en cuenta los patrones de resistencia.

En el primer estudio se incluyeron 401 pacientes hospitalizados con un primer diagnóstico de AEPOC. *P. aeruginosa* fue aislada del cultivo de esputo de 54 pacientes (13%). La mayoría de los pacientes con AEPOC debida a *P.aeruginosa* eran hombres (n=48, 88%), con una edad media de 76 años (\pm SD 7) y un FEV1 medio del 36 (\pm SD 17)% del valor predicho.

El 16% (n=9) de los pacientes fallecieron antes de los 90 días de seguimiento. En todos los casos se consideró fracaso respiratorio la causa de la muerte. La mayoría de pacientes con AEPOC debida a *P.aeruginosa* presentaban resistencia a al menos una familia antibiótica (n=36, 66%) y solo un tercio (n=18, 33%) presentaban cepas sensibles a todos los antimicrobianos testados.

Se analizaron diferencias entre los dos grupos de pacientes en función de si presentaban un aislamiento para *P.aeruginosa* resistente o sensible. Se asoció con la presencia de *P.aeruginosa* resistente un mayor uso de corticoterapia sistémica previa (77% vs 44%, p=0.03) y antibióticoterapia previa (77% vs 33% p=0.01). Los pacientes con aislamiento previo (12 meses anteriores al ingreso) de *P.aeruginosa* tenían mayor tendencia a presentar aislamiento de *P.aeruginosa* resistente durante el ingreso (50 vs 22%, p=0.05).

No hubo diferencias entre el tratamiento antibiótico utilizado en ambos grupos ni en la duración de dicho tratamiento. Se realizó un correcto tratamiento antibiótico empírico en el 66% de los casos de pacientes con *P.aeruginosa* sensible y en el 63% de los pacientes con aislamiento de *P.aeruginosa* resistente, sin ser diferencias estadísticamente significativas ($p=0.8$).

Los pacientes con aislamiento de *P.aeruginosa* multisensible presentaron una mayor mortalidad a los 30-días al compararlos con los pacientes con *P.aeruginosa* resistente (OR 13.53, 95% CI: 1.14-69.56, $p=0.03$) así como una mayor mortalidad a los 90 días (OR 7.09, 95% CI: 1.33-37.89, $p= 0.02$) en los análisis multivariable.

No obstante, en aquellos pacientes en los que se recogió un cultivo de esputo de control tras un correcto tratamiento antibiótico, la persistencia de *P.aeruginosa* fue mayor en el grupo con cepa resistente (83% vs 50%, $p=0.04$).

Se realizaron análisis adicionales para evaluar la influencia de *P.aeruginosa* MDR incluyendo solo al grupo de pacientes con aislamiento de cepas resistentes ($n=36$). De ellos, 17 pacientes (47%) presentaban cepas no MDR y 19 pacientes (53%) presentaban cepas MDR. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos salvo una mayor tasa de antecedente de neoplasia en el grupo no MDR.

Además no hubo diferencias en los resultados clínicos estudiados en los grupos iniciales en función de si las cepas eran o no MDR. La persistencia durante el seguimiento fue mayor en el grupo MDR (87% vs 75%) sin ser estas diferencias estadísticamente significativas.

En el segundo estudio, se incluyeron 207 pacientes con EPOC y agudizaciones frecuentes que requerían ingreso hospitalario. La edad media de los pacientes fue de 72 años (\pm SD 8.5), la mayoría eran hombres (83%) con un FEV1 medio del 35 (IQR 17) % del valor predicho.

En 119 pacientes (57%) se pudo conseguir un cultivo de esputo de calidad al ingreso. Los pacientes se dividieron en dos grupos en función de si presentaban aislamiento de *P.aeruginosa* (n=21, 18%) en el cultivo de esputo o no se aislaba ningún MPP (n=85, 71%).

Se asoció con el grupo de pacientes con aislamiento de *P.aeruginosa* un mayor uso de corticoterapia sistémica los 3 meses previos al ingreso (OR 3.38, 95% CI: 1.2-9.1, p=0.01) y con el aislamiento previo de *P.aeruginosa* en el cultivo de esputo (OR 4.3, 95% CI: 1.4-13.4, p<0.01).

El grupo de pacientes con *P.aeruginosa* en el esputo se asoció a presentar durante el seguimiento un mayor número de readmisiones debidas a AEPOC (\geq 3 readmisiones) al compararlos con el grupo sin MPP en el esputo (33% vs 11%, OR 4.1, 95% CI 1.3-12.8, p=0.01).

Además en aquellos pacientes en los que se realizó un cultivo de esputo durante el seguimiento (n=97) se observó un mayor número de aislamientos de *P.aeruginosa* en el grupo con *P.aeruginosa* al ingreso (71% vs 24%, OR 7.7, 95% CI 2.4-24.6, p<0.001) con diferencias temporales que aumentaban cada 3 meses.

No se encontraron otras diferencias en cuanto a otros resultados clínicos estudiados, como tiempo de readmisión, número de readmisiones o mortalidad.

Se evaluaron las diferentes sensibilidades antibióticas de las cepas de *P.aeruginosa*, en 14 pacientes se aisló *P.aeruginosa* resistente a al menos una familia de antibióticos testados (67%) y solo 7 pacientes presentaron aislamiento de *P.aeruginosa* multisensible (33%). De los pacientes que presentaban cepas con alguna resistencia 5 (35%) eran MDR. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al evaluar los grupos con respecto a su susceptibilidad antibiótica.

6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN

6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN

Los principales hallazgos de esta tesis doctoral son que los pacientes hospitalizados por una agudización grave de EPOC y aislamiento en el cultivo de esputo de *P.aeruginosa* presentan un mayor número de readmisiones hospitalarias y que aquellos en los que se aísla *P.aeruginosa* sensible presentan una mayor tasa de mortalidad a corto plazo comparado con los pacientes con aislamiento de *P.aeruginosa* resistente, evidenciándose en este último grupo una mayor persistencia de dicha bacteria tras un correcto tratamiento antibiótico.

El mayor hallazgo del primer estudio es que los pacientes con EPOC ingresados por una agudización grave con aislamiento de *P. aeruginosa* multisensible tienen una mayor mortalidad a los 30 y 90 días durante el seguimiento comparado con el grupo de pacientes con aislamiento de *P.aeruginosa* con alguna resistencia antibiótica. Sin embargo, la persistencia de *P. aeruginosa* en el esputo después de un apropiado tratamiento antibiótico fue más alta en aquellos pacientes con *P. aeruginosa* resistente. Esto sugiere una importante diferencia en la virulencia de las cepas sensibles y resistentes en esta población.

La infección por *P. aeruginosa* juega un papel importante en el curso de las enfermedades crónicas respiratorias. La presencia de *P. aeruginosa* se considera crucial y se ha asociado a un aumento en la mortalidad en fibrosis quística y bronquiectasias [65,66]. En EPOC algunos estudios han demostrado una alta incidencia de *P. aeruginosa* durante las agudizaciones [63] y han relacionado la presencia de *P.aeruginosa* en el esputo con un aumento en la mortalidad [42,64]. Estos hallazgos son concordantes con nuestra cohorte, donde la prevalencia de *P.aeruginosa* fue de un 13% de los pacientes y la mortalidad muy alta alcanzando el 16% a los 90 días.

Una preocupación clínica importante relacionada a la infección por *P.aeruginosa* es su rápida adquisición de resistencia a uno o más antibióticos [67,68]. La prevalencia de *P. aeruginosa* resistente está aumentando en los últimos tiempos, especialmente en las infecciones nosocomiales [69,70]. En nuestro estudio, la prevalencia de *P.aeruginosa* resistente fue del 66% entre los pacientes con aislamiento de *P.aeruginosa*, lo que es más alta que en los estudios previos.

El tratamiento con corticoides sistémicos y antibióticos en los 3 meses previos fue un factor asociado con la presencia de resistencias. Tanto el tratamiento antibiótico previo, la corticoterapia sistémica, hospitalización previa y un FEV1 bajo se han relacionado con la presencia de *P. aeruginosa* en el cultivo de esputo durante una exacerbación [58,63], pero no con la presencia de *P.aeruginosa* resistente. Este hallazgo podría tener importante trascendencia a la hora de buscar patrones de resistencia en estos pacientes.

Varios estudios en infecciones nosocomiales han detectado peores resultados clínicos en los pacientes con infecciones por *P.aeruginosa* resistente [49,52,53]. En pacientes con EPOC, Montero et al [71] demostró que los pacientes con exacerbación de EPOC con aislamiento de *P.aeruginosa* MDR en el esputo presentaban una mayor mortalidad.

P.aeruginosa puede colonizar el tracto respiratorio de los pacientes con EPOC, especialmente en aquellos con una enfermedad grave [60,61]. Murphy et al [72] describió dos distintos patrones de infección por *P.aeruginosa* en los pacientes con EPOC, infección a corto plazo seguida de una erradicación y una infección a largo plazo con persistencia de *P.aeruginosa* de cepa mucóide. Estos hallazgos pueden potencialmente explicar por qué nuestros pacientes con *P.aeruginosa* sensible tienen una mayor mortalidad pero persisten menos en el esputo. Además esto sugiere que

los pacientes con *P.aeruginosa* resistente son más propensos a presentar colonización durante largos periodos de tiempo, modulando la respuesta inmune y protegiéndolos así de unos peores resultados clínicos a pesar de la dificultad que supone su erradicación. Por supuesto más estudios son necesarios para investigar esta observación clínica.

Las causas determinantes para unos peores resultados clínicos en la infección por *P.aeruginosa* son la disponibilidad de un tratamiento antibiótico efectivo y la virulencia del propio microorganismo. En el contexto de la infección por *P.aeruginosa* MDR, con la administración de un tratamiento antibiótico empírico incorrecto esperaríamos un aumento en la mortalidad. En nuestro estudio, sin embargo, a pesar de un correcto tratamiento antibiótico según antibiograma en los casos de infección por *P.aeruginosa* MDR, nuestra hipótesis es que presentaban mejores resultados clínicos por la desregulación de los factores de virulencia asociados a la infección crónica y la adquisición de resistencias antibióticas. Está bien descrito que la adquisición de resistencias confiere a la bacteria un acondicionamiento en términos de virulencia [73]. Además, las resistencias antibióticas están frecuentemente asociadas a infección crónica, y se ha demostrado en múltiples estudios en fibrosis quística que la adaptación a una infección crónica de la vía aérea implica múltiples alteraciones genéticas que reducen antigenicidad, capacidad invasión y secreción de toxinas.

En este estudio, los pacientes con *P.aeruginosa* resistente tienen una tendencia a tener mayor aislamiento previo de *P.aeruginosa* y una mayor persistencia tras un correcto tratamiento antibiótico. Estos hallazgos sugieren que la infección por *P.aeruginosa* resistente se pueda tratar de una colonización de estos pacientes con EPOC grave. La implicación de estos hallazgos son importantes para entender las infecciones por *P. aeruginosa* en los pacientes con EPOC. Parece que al contrario de lo que se cree la *P.aeruginosa* resistente tiene una mayor virulencia y mortalidad, si los

pacientes son correctamente tratados se evidencia justo lo contrario, una menor virulencia de las cepas que presentan infección crónica y mejores resultados clínicos de lo esperado.

Colonización e infección siguen siendo términos controvertidos y futuros estudios son necesarios para diferenciar cuándo estos microorganismos producen una primoinfección o infección crónica con biofilm asociado donde la erradicación es prácticamente imposible [74]. El papel del microbioma respiratorio en estos pacientes es crucial para entender mejor la compleja relación entre infección aguda y crónica en los pacientes con EPOC [75].

Este trabajo tiene algunas limitaciones. En primer lugar, los datos recogidos son de un solo centro por lo que los resultados pueden no ser generalizables a otros pacientes con EPOC admitidos en otros hospitales o en otros países. En segundo lugar, aunque este estudio tiene una buena muestra al compararla con estudios similares sigue siendo una población limitada para poder hacer análisis complejos o análisis multivariable. En tercer lugar, este estudio se centra en el efecto de la resistencia antibiótica y su asociación con resultados clínicos al alta hospitalaria, no obstante no se recogieron datos de los pacientes sin aislamiento de *P. aeruginosa* como grupo control. Sin embargo, múltiples estudios han demostrado que las infecciones por *P.aeruginosa* tienen peores resultados clínicos [61,63,64,71] y por tanto este no era un objetivo principal de nuestro estudio. En cuarto lugar, este estudio se ha realizado solo en pacientes hospitalizados por agudización de EPOC donde el aislamiento de *P.aeruginosa* es más frecuente que en los pacientes con agudizaciones ambulatorias con EPOC [44]. En quinto lugar, aunque todos los pacientes incluidos en el estudio tenían una agudización, el aislamiento en esputo de la *P.aeruginosa* puede representar colonización de vía aérea superior o infección de vías respiratorias bajas, cosa que es difícil de discernir en estos pacientes. En sexto lugar, los tipos de cepas mucoides o no mucoides se puede asociar a resistencia antibiótica pero en nuestro

centro no disponemos de esa información microbiológica. Y finalmente, no es posible excluir el papel de las bronquiectasias secundarias a EPOC como confusor en toda la cohorte, a pesar de que la intención fue excluir a los pacientes con bronquiectasias como diagnóstico principal.

En conclusión, con este estudio sugerimos que los pacientes hospitalizados por agudización de EPOC con aislamiento de *P. aeruginosa* en el esputo tienen diferentes resultados clínicos dependiendo de su sensibilidad antibiótica. Las agudizaciones de EPOC con aislamiento de *P.aeruginosa* sensible tienen mayor tasa de mortalidad pero menor tasa de persistencia en el esputo comparado con los pacientes con aislamiento de *P.aeruginosa* resistente. Estudios adicionales serán necesarios para entender los mecanismos subyacentes responsables de estos hallazgos.

El resultado más importante del segundo estudio de esta tesis doctoral es que los pacientes EPOC con agudizaciones frecuentes que requieren de ingreso hospitalario tienen una alta prevalencia de *P.aeruginosa* en el cultivo de esputo, especialmente cepas resistentes. La presencia de *P. aeruginosa* en el momento en el que el paciente se convierte en agudizador frecuente con necesidad de ingreso hospitalario (a partir del segundo ingreso por agudización en el último año) se asocia con un aumento del riesgo de 3 o más readmisiones hospitalarias por agudización en el siguiente año. Además la *P. aeruginosa* persiste en el cultivo de esputo en la mayoría de pacientes y los aislamientos de *P.aeruginosa* durante el seguimiento aumentan, lo que sugiere un importante papel de la *P. aeruginosa* en el curso de la enfermedad en el subgrupo de pacientes con EPOC grave con frecuentes hospitalizaciones por agudización.

Las agudizaciones graves que requieren hospitalización tienen un gran impacto en el curso natural de la EPOC [76]. Los pacientes que ingresan por una agudización experimentan un declive en su función pulmonar, peor calidad de vida y menor

supervivencia [9,77,78]. Además los pacientes con EPOC que ingresan por agudización tienen un riesgo aumentado para nuevas readmisiones por agudización en el futuro [79,80]. Estudios previos han identificado el “fenotipo agudizador frecuente” que es independiente de la severidad de la enfermedad, y se define por aquellos pacientes que han tenido 2 o más exacerbaciones en el último año [6]. Prevenir las exacerbaciones y plantear intervenciones para reducir reingresos se han considerado clave para crear estrategias en el manejo de la EPOC [2,81]. No obstante, son pocos los datos disponibles sobre los pacientes con EPOC que requieren sucesivos ingresos debido a agudizaciones. En este sentido este subgrupo de pacientes representan un objetivo para implementar dichas estrategias.

El estudio que hemos llevado a cabo muestra que los pacientes con EPOC y exacerbaciones frecuentes que requieren ingreso son mayores, la mayoría con sexo biológico masculino, con múltiples comorbilidades e insuficiencia respiratoria crónica en la mayoría de los casos. Este grupo de pacientes suele ser excluidos de los ensayos clínicos que se centran en las intervenciones que reducen exacerbaciones [82–84]. Nuestro estudio es novedoso dado que se dirige a un grupo de pacientes que requieren una mayor caracterización de la progresión de su enfermedad para poder reducir futuras readmisiones después de una exacerbación.

P.aeruginosa es el microorganismo potencialmente patógeno más frecuentemente aislado en nuestra cohorte de pacientes EPOC graves con hospitalizaciones frecuentes debidas a agudización. La presencia de *P.aeruginosa* en el esputo de los pacientes al ingreso se observó en el 10% de toda la cohorte evaluada y en 18% de los pacientes con cultivo de esputo válido al ingreso, lo que es concordante con estudios previos que incluyen agudizaciones de EPOC que requieren ingreso [60,63,85] y confirma la importancia de la presencia de *P.aeruginosa* en esta población. En nuestro estudio, los factores de riesgo para *P.aeruginosa* fueron un aislamiento

previo de *P.aeruginosa* y uso previo de corticoesteroides sistémicos, ya descritos en estudios previos [58,63]. Estos resultados podrían sugerir la importancia de un apropiado antibiótico con cobertura antipseudomónica en pacientes con los factores de riesgo descritos.

La infección respiratoria por *P.aeruginosa* se asocia con peores resultados clínicos en los pacientes con EPOC [42,64]. En nuestro estudio objetivamos que los pacientes con EPOC y aislamiento de *P.aeruginosa* tienen mayor riesgo de presentar 3 o más readmisiones hospitalarias debidas a exacerbación durante el seguimiento comparando con los pacientes a los que no se les aislaba ningún microorganismo potencialmente patógeno. Las readmisiones hospitalarias son frecuentes en los pacientes con EPOC grave y se asocia con un aumento del riesgo de muerte a largo plazo [77]. A pesar de que muchos estudios han pretendido detectar factores de riesgo asociados a la readmisión hospitalaria en EPOC [86–88], en nuestro conocimiento, ninguno ha identificado el aislamiento de *P.aeruginosa* como un factor de riesgo potencialmente modificable. Además, nuestro estudio demuestra que el aislamiento de *P.aeruginosa* persiste en el cultivo de esputo a pesar de un correcto tratamiento antibiótico en la mayoría de estos pacientes con un diferente patrón de resistencia a antibióticos. Este hallazgo sugiere que la *P. aeruginosa* infecta crónicamente a estos pacientes como estudios previos ya han descrito [60,72] y nuevas terapias antibióticas incluida la terapia inhalada deben ser consideradas en esta población.

Más estudios son necesarios para entender mejor la relación entre *P.aeruginosa* y otros resultados clínicos relacionados con la evolución, recaída y fracaso terapéutico en los pacientes con EPOC.

Una importante preocupación clínica relacionada con el aislamiento de *P.aeruginosa* es la adquisición de resistencia a uno o más agentes antibióticos [67,71].

En el primer estudio de esta tesis doctoral objetivamos que los pacientes hospitalizados por agudización de EPOC tienen una alta incidencia de *P.aeruginosa* resistente que se asociaba a una persistencia en el cultivo de esputo a pesar de un correcto tratamiento antibiótico. Por otro lado, los pacientes en los que se aislaba *P.aeruginosa* multisensible presentaban una mayor mortalidad a corto plazo, sugiriendo la presencia de virulencia al margen del patrón de resistencia.

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, a pesar de que se trata de un estudio prospectivo de varios centros que incluyeron más de 200 pacientes con frecuentes hospitalizaciones debidas a exacerbación de EPOC, solo el 57% de ellos presentaba un cultivo de esputo de calidad al ingreso y esto limita la generalización de nuestros resultados. En segundo lugar, nuestra cohorte comprende principalmente a personas de sexo biológico masculino, aunque el bajo número de personas de sexo biológico femenino concuerda con otros estudios españoles, probablemente en relación a la menor prevalencia de EPOC en este subgrupo. En tercer lugar, el aislamiento de *P. aeruginosa* en el cultivo de esputo espontáneo puede representar colonización de vía aérea superior o infección respiratoria de vías bajas, aunque todos los pacientes incluidos en el estudio tenían una agudización de EPOC basada en signos y síntomas. Finalmente, se trata de un estudio observacional, los cultivos de esputo se recogieron a criterio del médico tratante, a pesar de ello el 91% de los pacientes disponían de al menos un cultivo de esputo disponible durante el seguimiento.

7. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. Los pacientes hospitalizados por una agudización de EPOC y aislamiento de *P.aeruginosa* sensible en el esputo presentan mayor tasa de mortalidad a corto plazo comparado con los pacientes con aislamiento de *P.aeruginosa* resistente.
2. Los pacientes hospitalizados por una agudización grave de EPOC y aislamiento de *P.aeruginosa* resistente en el esputo, presentan una mayor tasa de persistencia de *P.aeruginosa* en el esputo a pesar de recibir una correcta terapia antibiótica.
3. Los pacientes hospitalizados por una agudización de EPOC y aislamiento de *P.aeruginosa* en el esputo se asocian con un aumento de readmisiones en el seguimiento (≥ 3 readmisiones) al compararlos con pacientes sin aislamiento de microorganismos potencialmente patógenos en esputo.

8. LÍNEAS DE FUTURO

8. LÍNEAS DE FUTURO

La línea de investigación que se está llevando a cabo en el momento actual sigue las mismas directrices que esta tesis doctoral, basándose en el estudio de los pacientes con agudizaciones graves de EPOC y la infección por *P.aeruginosa*.

En la actualidad, se está desarrollando un proyecto que pretende determinar si la detección de compuestos volátiles orgánicos mediante una nariz electrónica puede determinar patrones que sugieran infección por *P.aeruginosa* y con ello poder identificar a pacientes en riesgo de presentar unos peores resultados clínicos.

La nariz electrónica es una tecnología no invasiva capaz de distinguir compuestos volátiles orgánicos (COVs) en el aire exhalado, que ha demostrado su utilidad en la detección de distintas enfermedades de la vía aérea, incluida la EPOC. Con ello se ha diseñado un estudio para incluir pacientes con agudizaciones graves de EPOC y recoger aire exhalado a través de una nariz electrónica a la vez que se recogen el resto pruebas complementarias de la práctica clínica habitual.

Hasta la fecha se han reclutado 88 pacientes ingresados por agudización grave de EPOC, a todos ellos se les recogió en las primeras 24 horas de ingreso aire exhalado y mediante una nariz electrónica se detectaron los diferentes patrones de COVs. De todos los pacientes 17 (19%) fueron readmitidos a los 30 días por una nueva AEPOC y 33 (37%) fueron readmitidos a los 90 días. No se encontraron diferencias clínicas entre los grupos de pacientes (readmitidos o no readmitidos), no obstante los patrones de COVs encontrados en ambos grupos eran diferentes, tanto a los 30 días (precisión del 87.5%, sensibilidad 90%, especificidad 76.5%, AUROC 0.85) como a los 90 días (precisión 72%, sensibilidad 76%, especificidad 78%, AUROC 0.83). Estos resultados

provisionales permitían concluir que una nariz electrónica permite identificar a los pacientes con EPOC y riesgo de readmisión. Actualmente se están realizando los análisis oportunos para valorar si la nariz electrónica es capaz de identificar a los pacientes con agudizaciones debidas a *P.aeruginosa* lo que podría cambiar el manejo terapéutico inicial en dichos pacientes.

Los resultados provisionales descritos fueron presentados en el congreso europeo de la Sociedad Europea de Respiratorio (ERS) en París, en Septiembre del 2018, bajo el siguiente abstract.

- Rodrigo-Troyano A, Giner J, Sousa D, Merino JL, Alonso A, Feliu A, Plaza V, Garcia-Cosio B, Agustí A, Sibila O. Predicting Hospital Readmissions in severe COPD patients using an electronic-nose. ***European Respiratory Journal***. 2018 52: PA3854;DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.PA3854

9. BIBLIOGRAFIA

9. BIBLIOGRAFIA

1. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, Trigueros JA, Cosío BG, Casanova C, Antonio Riesco J, Simonet P, Rigau D, Soriano JB, Ancochea J. Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Phase. *Arch Bronconeumol*. 2017; 53(6):324-35.
2. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, Chen R, Decramer M, Fabbri LM, Frith P, Halpin DMG, López Varela MV, Nishimura M, Roche N, Rodríguez-Roisin R, Sin DD, Singh D, Stockley R, Vestbo J, Wedzicha JA, Agustí A. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(5):557–82.
3. Sobradillo V, Miravittles M, Jiménez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa® JF, Fernández-Fau L, Villasante C. Estudio IBERPOC en España: prevalencia de síntomas respiratorios habituales y de limitación crónica al flujo aéreo. *Arch Bronconeumol*. 1999; 35(4): 159-66.
4. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, Sobradillo V, Ancochea J. Prevalence of COPD in Spain: Impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009; 64(10):863-8.
5. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: Systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2006;28(3):523-32.
6. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, Miller B, Lomas DA, Agusti A, Macnee W, Calverley P, Rennard S, Wouters EFM, Wedzicha JA, Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic

- obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2010; 363(12):1128-38.
7. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2007 ;29(6):1224–38.
 8. Dalal AA, Shah M, D'Souza AO, Rane P. Costs of COPD exacerbations in the emergency department and inpatient setting. *Respir Med.* 2011;105(3):454–60.
 9. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005;60(11):925–31.
 10. A. A, I. L, S. K. Impact of frequency of COPD exacerbations on pulmonary function, health status and clinical outcomes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2009;4:245–51.
 11. Miravittles M, Ferrer M, Pont À, Zalacain R, Alvarez-Sala JL, Masa F, Vereá H, Murio C, Ros F, Vidal R. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A 2 year follow up study. *Thorax.* 2004;59(5):387–95.
 12. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R. Costs of chronic bronchitis and COPD: A 1-year follow-up study. *Chest.* 2003;123(3):784–91.
 13. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, Fabbri LM, Johnston SL. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(10):1114–21.
 14. Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest.* 2000;117(5 Suppl 2):380S–5S.
 15. White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease • 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2003;58(1):73–80.
 16. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, Dowell SF, File TM, Musher DM, Niederman MS, Torres A, Whitney CG,

- Infectious Diseases Society of America, American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44 Suppl 2(Supplement 2):S27-72.
17. Shindo Y, Sato S, Maruyama E, Ohashi T, Ogawa M, Hashimoto N, Imaizumi K, Sato T, Hasegawa Y. Health-Care-Associated Pneumonia Among Hospitalized Patients in a Japanese Community Hospital. *Chest*. 2009;135(3):633–40.
 18. Von Baum H, Welte T, Marre R, Suttorp N, Ewig S, CAPNETZ study group. Community-acquired pneumonia through Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*: diagnosis, incidence and predictors. *Eur Respir J*. 2010;35(3):598–615.
 19. Kang C-I, Song J-H, Oh WS, Ko KS, Chung DR, Peck KR, Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) Study Group. Clinical outcomes and risk factors of community-acquired pneumonia caused by gram-negative bacilli. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27(8):657–61.
 20. Falguera M, Carratala J, Ruiz-Gonzalez A, Garcia-Vidal C, Gazquez I, Dorca J, Gudiol F, Porcel JM. Risk factors and outcome of community-acquired pneumonia due to Gram-negative bacilli. *Respirology*. 2009;14(1):105–11.
 21. Chalmers JD, Taylor JK, Singanayagam A, Fleming GB, Akram AR, Mandal P, Choudhury G, Hill AT. Epidemiology, Antibiotic Therapy, and Clinical Outcomes in Health Care-Associated Pneumonia: A UK Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2011;53(2):107–13.
 22. Li X-J, Li Q, Si L-Y, Yuan Q-Y. Bacteriological Differences Between COPD Exacerbation and Community-Acquired Pneumonia. *Respir Care*. 2011;56(11):1818–24.
 23. Aliberti S, Di Pasquale M, Zanaboni AM, Cosentini R, Brambilla AM, Seghezzi S, Tarsia P, Mantero M, Blasi F. Stratifying risk factors for multidrug-resistant pathogens in hospitalized patients coming from the community with pneumonia.

- Clin Infect Dis. 2012;54(4):470–8.
24. Ma HM, Ip M, Woo J, Hui DSC, Lui GCY, Lee NLS, Chan PKS, Rainer TH. Risk factors for drug-resistant bacterial pneumonia in older patients hospitalized with pneumonia in a Chinese population. *QJM*. 2013 ;106(9):823–9.
 25. Wu C-L, Ku S-C, Yang K-Y, Fang W-F, Tu C-Y, Chen C-W, Hsu K-H, Fan W-C, Lin M-C, Chen W, Ou C-Y, Yu C-J. Antimicrobial drug-resistant microbes associated with hospitalized community-acquired and healthcare-associated pneumonia: A multi-center study in Taiwan. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2013 Jan;112(1):31–40.
 26. Shindo Y, Ito R, Kobayashi D, Ando M, Ichikawa M, Shiraki A, Goto Y, Fukui Y, Iwaki M, Okumura J, Yamaguchi I, Yagi T, Tanikawa Y, Sugino Y, Shindoh J, Ogasawara T, Nomura F, Saka H, Yamamoto M, Taniguchi H, Suzuki R, Saito H, Kawamura T, Hasegawa Y. Risk Factors for Drug-Resistant Pathogens in Community-acquired and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):985–95.
 27. Prina E, Ranzani OT, Polverino E, Cillóniz C, Ferrer M, Fernandez L, Puig de la Bellacasa J, Menéndez R, Mensa J, Torres A. Risk Factors Associated with Potentially Antibiotic-Resistant Pathogens in Community-Acquired Pneumonia. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(2):153–60.
 28. Blanquer J, Aspa J, Anzueto A, Ferrer M, Gallego M, Rajas O, Rello J, Rodríguez de Castro F, Torres A. Normativa SEPAR: neumonía nosocomial. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(10):510–20.
 29. Di Pasquale M, Ferrer M, Esperatti M, Crisafulli E, Giunta V, Li Bassi G, Rinaudo M, Blasi F, Niederman M, Torres A. Assessment of Severity of ICU-Acquired Pneumonia and Association With Etiology. *Crit Care Med*. 2014;42(2):303–12.
 30. Parker CM, Kutsogiannis J, Muscedere J, Cook D, Dodek P, Day AG, Heyland DK, Canadian Critical Care Trials Group. Ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant organisms or *Pseudomonas aeruginosa*:

- Prevalence, incidence, risk factors, and outcomes. *J Crit Care.* 2008;23(1):18–26.
31. Chien J-Y, Hsueh P-R, Yu C-J, Yang P-C. The evolution of drug-resistant microorganisms in patients with prolonged mechanical ventilation. *Am J Infect Control.* 2009;37(3):231–6.
 32. Koulenti D, Lisboa T, Brun-Buisson C, Krueger W, Macor A, Sole-Violan J, Diaz E, Topeli A, DeWaele J, Carneiro A, Martin-Loeches I, Armaganidis A, Rello J. Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units. *Crit Care Med.* 2009;37(8):2360–9.
 33. Pasteur MC, Bilton D HA. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax.* 2010;65:i1–58.
 34. King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, Villanueva E, Holmes PW. Microbiologic follow-up study in adult bronchiectasis. *Respir Med.* 2007;101(8):1633–8.
 35. Araújo D, Shteinberg M, Aliberti S, Goeminne PC, Hill AT, Fardon TC, Obradovic D, Stone G, Trautmann M, Davis A, Dimakou K, Polverino E. The independent contribution of *Pseudomonas aeruginosa* infection to long-term clinical outcomes in bronchiectasis. 2018; 51(2).pii 1701953.
 36. Lonni S, Chalmers JD, Goeminne PC, McDonnell MJ, Dimakou K, De Soyza A, Polverino E, Van de Kerkhove C, Rutherford R, Davison J, Rosales E, Pesci A, Restrepo MI, Torres A, Aliberti S. Etiology of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in Adults and Its Correlation to Disease Severity. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(12):1764–70.
 37. Goeminne PC, Nawrot TS, Ruttens D, Seys S, Dupont LJ. Mortality in non-cystic fibrosis bronchiectasis: A prospective cohort analysis. *Respir Med.* 2014;108(2):287–96.
 38. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, Poppelwell L, Salih W, Pesci A, Dupont LJ, Fardon TC, De Soyza A, Hill AT. The

- Bronchiectasis Severity Index. An International Derivation and Validation Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(5):576–85.
39. Sibila O, Suarez-Cuartin G, Rodrigo-Troyano A, Fardon TC, Finch S, Mateus EF, Garcia-Bellmunt L, Castillo D, Vidal S, Sanchez-Reus F, Restrepo MI, Chalmers JD. Secreted mucins and airway bacterial colonization in non-CF bronchiectasis. *Respirology.* 2015;20(7):1082–8.
 40. Chalmers JD, Moffitt KL, Suarez-Cuartin G, Sibila O, Finch S, Furrrie E, Dicker A, Wrobel K, Elborn JS, Walker B, Martin SL, Marshall SE, Huang JT-J, Fardon TC. Neutrophil Elastase Activity is Associated with Exacerbations and Lung Function Decline in Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(10):1384-93.
 41. Santos S, Marín A, Serra-Batilles J, de la Rosa D, Solanes I, Pomares X, López-Sánchez M, Muñoz-Esquerre M, Miravittles M. Treatment of patients with COPD and recurrent exacerbations: the role of infection and inflammation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:515.
 42. Lin S-H, Kuo P-H, Hsueh P-R, Yang P-C, Kuo S-H. Sputum bacteriology in hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan with an emphasis on *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Respirology.* 2007;12(1):81–7.
 43. Garcia-Vidal C, Almagro P, Romani V, Rodríguez-Carballeira M, Cuchi E, Canales L, Blasco D, Heredia JL, Garau J. *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalised for COPD exacerbation: A prospective study. *Eur Respir J.* 2009;34(5):1072-8.
 44. Domenech A, Puig C, Martí S, Santos S, Fernández A, Calatayud L, Dorca J, Ardanuy C, Liñares J. Infectious etiology of acute exacerbations in severe COPD patients. *J Infect.* 2013;67(6):516–23.
 45. Ma X, Cui J, Wang J, Chang Y, Fang Q, Bai C, Zhou X, Zhou H, Feng H, Wang Y, Zhao W, Wen Z, Wang P, Liu Y, Yu L, Li C, Chen L. Multicentre investigation of pathogenic bacteria and antibiotic resistance genes in Chinese patients with

- acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Int Med Res.* 2015;43(5):699–710.
46. Chang C, Zhu H, Shen N, Chen Y, He B, Zhao J, Yao W. Bacterial infection, airway and systemic inflammation and clinical outcomes before and after treatment of AECOPD, a longitudinal and cross-sectional study. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis.* 2015;12 (1)19-30.
 47. Kuwal A, Joshi V, Dutt N, Singh S, Agarwal KC PG. A Prospective Study of Bacteriological Etiology in Hospitalized Acute Exacerbation of COPD Patients: Relationship with Lung Function and Respiratory Failure. *Turk Thorac J.* 2018;19:19–27.
 48. Estirado C, Ceccato A, Guerrero M, Huerta A, Cilloniz C, Vilaró O, Gabarrús A, Gea J, Crisafulli E, Soler N, Torres A. Microorganisms resistant to conventional antimicrobials in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2018;19(1):119.
 49. Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Risk factors and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(1):43-8.
 50. Joo E-J, Kang C-I, Ha YE, Kang S-J, Park SY, Chung DR, Peck KR, Lee NY, Song J-H. Risk Factors for Mortality in Patients with *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia: Clinical Impact of Antimicrobial Resistance on Outcome. *Microb Drug Resist.* 2011;17(2):305-12.
 51. Kang C-I, Kim S-H, Park WB, Lee K-D, Kim H-B, Kim E-C, Oh M-D, Choe K-W. Risk Factors for Antimicrobial Resistance and Influence of Resistance on Mortality in Patients with Bloodstream Infection Caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Microb Drug Resist.* 2005;11(1):68-74.
 52. Morata L, Cobos-Trigueros N, Martínez JA, Soriano Á, Almela M, Marco F, Sterzik H, Núñez R, Hernández C, Mensa J. Influence of multidrug resistance and appropriate empirical therapy on the 30-day mortality rate of *Pseudomonas*

- aeruginosa bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(9):4833-7.
53. Micek ST, Wunderink RG, Kollef MH, Chen C, Rello J, Chastre J, Antonelli M, Welte T, Clair B, Ostermann H, Calbo E, Torres A, Menichetti F, Schramm GE, Menon V. An international multicenter retrospective study of *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial pneumonia: impact of multidrug resistance. *Crit Care.* 2015;19(1):219.
 54. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. 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(3):268–81.
 55. Cilloniz C, Martin-Loeches I, Garcia-Vidal C, San Jose A, Torres A. Microbial Etiology of Pneumonia: Epidemiology, Diagnosis and Resistance Patterns. *Int J Mol Sci.* 2016;17(12):2120.
 56. Peña C, Gómez-Zorrilla S, Oriol I, Tubau F, Dominguez MA, Pujol M, Ariza J. Impact of multidrug resistance on *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia outcome: predictors of early and crude mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(3):413–20.
 57. Nseir S, Pompeo C Di, Cavestri B, Jozefowicz E, Nyunga M, Soubrier S, Roussel-Delvallez M, Saulnier F, Mathieu D, Durocher A. Multiple-drug-resistant bacteria in patients with severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, risk factors, and outcome. *Crit Care Med.* 2006;34(12):2959-66.
 58. Lode H, Allewelt M, Balk S, De Roux A, Mauch H, Niederman M, Schmidt-loanas M. A prediction model for bacterial etiology in acute exacerbations of COPD. *Infection.* 2007;35(3):143–9.
 59. Rosell A, Monsó E, Soler N, Torres F, Angrill J, Riise G, Zalacaín R, Morera J,

- Torres A. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med.* 2005;165(8):891–7.
60. Monsó E, Ruiz J, Rosell A, Manterola J, Fiz J, Morera J, Ausina V. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(4 Pt 1):1316–20.
61. Gallego M, Pomares X, Espasa M, Castañer E, Solé M, Suárez D, Monsó E, Montón C. *Pseudomonas aeruginosa* isolates in severe chronic obstructive pulmonary disease: characterization and risk factors. *BMC Pulm Med.* 2014;14(1):103.
62. Monsó E, Garcia-Aymerich J, Soler N, Farrero E, Felez MA, Antó JM, Torres A, EFRAM Investigators. Bacterial infection in exacerbated COPD with changes in sputum characteristics. *Epidemiol Infect.* 2003;131(1):799–804.
63. Garcia-Vidal C, Almagro P, Romani V, Rodríguez-Carballeira M, Cuchi E, Canales L, Blasco D, Heredia JL, Garau J. *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalised for COPD exacerbation: a prospective study. *Eur Respir J.* 2009;34(5):1072–8.
64. Almagro P, Salvadó M, Garcia-Vidal C, Rodríguez-Carballeira M, Cuchi E, Torres J, LI Heredia J. *Pseudomonas aeruginosa* and Mortality after Hospital Admission for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration.* 2012;84(1):36–43.
65. Angrill J, Agustí C, Celis R DE, Filella X, Rañó A, Elena M, Puig La Bellacasa J DE, Xaubet A, Torres A. Bronchial Inflammation and Colonization in Patients with Clinically Stable Bronchiectasis. 2001; 164(9)1628-32.
66. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2002;34(2):91-100.
67. Livermore DM. Multiple Mechanisms of Antimicrobial Resistance in

- Pseudomonas aeruginosa*: Our Worst Nightmare? *Clin Infect Dis*. 2002;34(5):634–40.
68. Garcia-Rodriguez JA, Casal M RF. Trends in antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* and *bacteroides fragilis* (1997-2001). *RevEspQuimioter*. 2003;16:421–7.
69. Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH. Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43(6):1379–82.
70. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC HJ. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *AmJ Infect Control*. 1988;16:128–40.
71. Montero M, Domínguez M, Orozco-Levi M, Salvadó M, Knobel H. Mortality of COPD Patients Infected with Multi-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: A Case and Control Study. *Infection*. 2009;37(1):16–9.
72. Murphy TF, Brauer AL, Eschberger K, Lobbins P, Grove L, Cai X, Sethi S. *Pseudomonas aeruginosa* in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(8):853–60.
73. Andersson DI. The biological cost of mutational antibiotic resistance: any practical conclusions? *Curr Opin in Microbiol*. 2006;9(5):461-5.
74. Folkesson A, Jelsbak L, Yang L, Johansen HK, Ciofu O, Hoiby N, Molin S. Adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* to the cystic fibrosis airway: An evolutionary perspective. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(12):841-51.
75. Dickson RP, Martinez FJ, Huffnagle GB. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases. *Lancet*. 2014;384(9944):691–702.
76. Anzueto A. Impact of exacerbations on COPD. *Eur Respir Rev*. 2010;19(116):113–8.
77. Guerrero M, Crisafulli E, Liapikou A, Huerta A, Gabarrús A, Chetta A, Soler N, Torres A. Readmission for Acute Exacerbation within 30 Days of Discharge Is

- Associated with a Subsequent Progressive Increase in Mortality Risk in COPD Patients: A Long-Term Observational Study. Loukides S, editor. PLoS One. 2016;11(3):e0150737.
78. Donaldson GC, Wedzicha JA. COPD exacerbations 1: Epidemiology. *Thorax*. 2006;61(2):164–8.
 79. Müllerova H, Maselli DJ, Locantore N, Vestbo J, Hurst JR, Wedzicha JA, Bakke P, Agusti A, Anzueto A. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest*. 2015;147(4):999–1007.
 80. Roberts MH, Clerisme-Beaty E, Kozma CM, Paris A, Slaton T, Mapel DW. A retrospective analysis to identify predictors of COPD-related rehospitalization. *BMC Pulm Med*. 2016;16(1):68.
 81. Prieto-Centurion V, Markos MA, Ramey NI, Gussin HA, Nyenhuis SM, Joo MJ, Prasad B, Bracken N, Didomenico R, Godwin PO, Jaffe HA, Kalhan R, Pickard AS, Pittendrigh BR, Schatz B, Sullivan JL, Thomashow BM, Williams M V, Krishnan JA. Interventions to reduce rehospitalizations after chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A systematic review. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(3):417–24.
 82. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, Tetzlaff K, Towse L, Finnigan H, Dahl R, Decramer M, Chanez P, Wouters EFM, Calverley PMA. Withdrawal of Inhaled Glucocorticoids and Exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2014;371(14):1285–94.
 83. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Scuri M, Vestbo J. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10048):963–73.
 84. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, Thach C, Fogel R, Patalano F, Vogelmeier CF, FLAME Investigators. Indacaterol–

- Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD. *N Engl J Med.* 2016;374(23):2222–34.
85. Allegra L, Blasi F, Diano P, Cosentini R, Tarsia P, Confalonieri M, Dimakou K, Valenti V. Sputum color as a marker of acute bacterial exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2005;99(6):742–7.
 86. Sharif R, Parekh TM, Pierson KS, Kuo Y-F, Sharma G. Predictors of early readmission among patients 40 to 64 years of age hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(5):685–94.
 87. Glaser JB, El-Haddad H. Exploring Novel Medicare Readmission Risk Variables in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients at High Risk of Readmission within 30 Days of Hospital Discharge. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(9):1288–93.
 88. Cao Z, Ong KC, Eng P, Tan WC, Ng TP. Frequent hospital readmissions for acute exacerbation of COPD and their associated factors. *Respirology.* 2006;11(2):188–95.

10. ANEXO: PUBLICACIONES RELACIONADAS

10. ANEXO: PUBLICACIONES RELACIONADAS

Relacionado con los trabajos que conforman esta tesis doctoral se ha publicado el siguiente artículo de revisión, que se adjunta como anexo a esta tesis doctoral.

- Rodrigo-Troyano Ana, Sibila Oriol. The respiratory threat posed by multidrug resistant gram negative bacteria. ***Respirology***. Mayo 2017. 22:1288-1299.

Factor impacto: 4.407 Q1 (Respiratory System).