



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

**“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A  
INFECCIONES POR MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES, EN  
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE EXACERBACIÓN DE  
BRONQUIECTASIAS**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**NEUMOLOGÍA**

**PRESENTA**

**DR. MARCELO JAVIER URGILES VERDUGO**

**TUTOR Y ASESOR**

**DR. RAFAEL DE JESÚS HERNÁNDEZ ZENTENO**

**ASESORA BIOESTADISTA**

**DRA ALEJANDRA VELAZQUEZ MONTERO**



**CIUDAD DE MÉXICO. AGOSTO 2024**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**SECRETARÍA DE SALUD**

**DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA**

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS “ISMAEL COSÍO  
VILLEGAS”**

**ESPECIALIDAD EN NEUMOLOGÍA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

---

**DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA**

**PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE NEUMOLOGÍA**

---

**DRA. ALEJANDRA RENATA BÁEZ SALDAÑA**

**TITULAR DE LA DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA**

---

**DRA. DAYANA LORELLY ÁLVAREZ MONTER**

**TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE FORMACIÓN DE POSGRADO**

---

**DR. RAFAEL DE JESÚS HERNÁNDEZ ZENTENO**

**TUTOR DE TESIS**

# INDICE

DEDICATORIA .....	1
AGRADECIMIENTO .....	2
RESUMEN .....	3
INTRODUCCIÓN .....	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	8
JUSTIFICACION.....	9
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	10
OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN .....	11
MATERIAL Y MÉTODOS .....	12
RESULTADOS .....	16
DISCUSIÓN .....	22
CONCLUSIONES .....	24
BIBLIOGRAFÍA .....	25

## DEDICATORIA

**A mi familia, por ser el apoyo fundamental en mi vida, para seguir adelante siempre.**

## **AGRADECIMIENTO**

**A Dios, mi guía supremo.**

## RESUMEN

**Introducción:** Las bronquiectasias (BQ) es una enfermedad pulmonar crónica heterogénea que se caracteriza por una dilatación anormal e irreversible del árbol bronquial. La presencia de microorganismos multirresistentes (MDR) en pacientes con exacerbación bronquiectasias dificulta el manejo clínico, lo que provoca una reducción en la eficacia de los tratamientos antibióticos convencionales, prolonga la duración de las exacerbaciones y aumenta el riesgo de recurrencias.

**Objetivo:** Comparar las características clínicas y describir los factores de riesgo asociados a infecciones por microorganismos multirresistentes y no multirresistentes en pacientes con diagnóstico de exacerbación de bronquiectasias en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, dentro del periodo 2022-2023.

**Método:** Estudio observacional transversal retrospectivo y analítico. Se revisó en forma retrospectiva toda la base de datos de la clínica de bronquiectasias del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias en el periodo 2022 - 2023. Se seleccionó los siguientes datos: nombre y número de expediente de los pacientes que cumplían todos los criterios clínicos de selección, como: exacerbación de bronquiectasias del consenso internacional del 2016. Se revisó la lista de cultivos que coincidan con la fecha de toma de muestra expectoración, aspirado bronquial y lavado bronco alveolar con la fecha de ingreso a urgencias. Se estableció dos grupos para ubicarlos: grupo 1, a quienes presentan aislamientos con microorganismos multirresistentes, grupo 2, a quienes no presentan microorganismos multirresistentes.

**Resultados:** El estudio reveló que los microorganismos MDR se aislaron en un 15% en pacientes con diagnóstico de exacerbación de bronquiectasias. Entre las especies de bacterias MDR que mayormente se aislaron fueron: *Pseudomonas aeruginosa* MDR la más prevalente. La enfermedad renal crónica es un factor de riesgo para infección por MDR en pacientes con exacerbación de bronquiectasias. La mortalidad hospitalaria fue del 18% en pacientes con exacerbación de bronquiectasias por MDR. El presentar exacerbaciones de bronquiectasias por microorganismo MDR se asoció con mayor insuficiencia respiratoria, choque séptico, aumento de días de estancia en UCI y aumento de días de uso de ventilación mecánica invasiva durante la hospitalización.

**Conclusiones:** Los hallazgos de esta investigación demuestran la importancia de conocer las características del paciente y factores de riesgo asociados para mejorar el manejo clínico, optimizar tratamientos antibióticos, reducir morbilidad y mortalidad asociadas a exacerbaciones de bronquiectasias.

## INTRODUCCIÓN

Las bronquiectasias (BQ) es una enfermedad pulmonar crónica heterogénea que se caracteriza por una dilatación anormal e irreversible del árbol bronquial que se acompañan de cambios histológicos caracterizados por destrucción del componente elástico y muscular de su pared. La dilatación bronquial produce una alteración del aclaramiento mucociliar, y la falta de eliminación adecuada de bacterias y moco de las vías respiratorias que conduce a una inflamación, infección persistente y mayor daño a las vías respiratorias, es decir, las bronquiectasias, son el resultado de múltiples procesos fisiopatológicos, pero no se identifica una causa en todos los pacientes (O'Donnell, 2022), (Barbosa & Chalmers, 2023) (Girón et al., 2020).

La prevalencia de bronquiectasias está aumentando a nivel mundial en la última década, y es la tercera enfermedad más común de las vías respiratorias después de la EPOC y el Asma, lo que supone una carga cada vez mayor para los sistemas de atención sanitaria mundiales. (Barbosa & Chalmers, 2023).

Henkle y colaboradores en el año 2018, indicaron que la prevalencia de bronquiectasia en los Estados Unidos era de 701 casos por 100.000 hab., con mayor incremento en mujeres y que aumentaba con la edad. (Henkle et al., 2018). Se han señalado similares tasas o más altas en el Reino Unido, Alemania, España, Singapur y China. (O'Donnell, 2022). En los demás países de América, sobre todo de Sudamérica, Canadá y Caribe se desconoce la prevalencia. (De la Rosa Carrillo & Prados Sánchez, 2020) (Chandrasekaran et al., 2018). Los reportes epidemiológicos de 30 expedientes del Hospital Juárez de México, obtuvo que hay una frecuencia de bronquiectasias mayor en mujeres que en hombres, en el grupo de 51 a 60 años en presentar esta patología (Agustín, 2010).

Los organismos más comunes que infectan crónicamente las vías respiratorias de los pacientes con bronquiectasias incluyen *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y en menor medida *Enterobacteriaceae*. También se han detectado virus, hongos y micobacterias en las vías respiratorias de pacientes con bronquiectasias y probablemente promueven la progresión de la enfermedad. (Barbosa & Chalmers, 2023; Magiorakos et al., 2012; McDonnell et al., 2015).

El modelo de círculo vicioso de Cole explica la evolución de esta enfermedad, en la hay una agresión inicial en los bronquios, con una alteración del aclaramiento mucociliar o actividad bactericida, lo que da como resultado la persistencia de microorganismos en el árbol traqueobronquial y la colonización bacteriana (Sahuquillo-Arce et al., 2016).

### **Exacerbación de bronquiectasias**

En el 2016 un grupo de investigadores desarrolló una definición consensuada de exacerbación de bronquiectasias para ensayos clínicos, basados en una revisión sistemática de artículos publicados durante los últimos 15 años. Una exacerbación se definió como un cambio en el tratamiento de las bronquiectasias asociado con un deterioro de tres o más de los siguientes síntomas clave durante al menos 48 h: tos; volumen y/o consistencia del esputo; purulencia del esputo; dificultad para respirar y/o tolerancia al ejercicio; fatiga y/o malestar; o hemoptisis (Hill et al., 2017) (Amati et al., 2019).

Las exacerbaciones pueden llevar a un deterioro de la función pulmonar, con mal pronóstico en la calidad de vida e incremento en la mortalidad (Chalmers et al., 2018) (Loebinger et al., 2009), necesidad de hospitalización prolongada con aumento en los costos de estancia hospitalaria (Choi & Chalmers, 2023) (De la Rosa et al., 2016).

### **Resistencia bacteriana**

La resistencia bacteriana a los antibióticos se define como la capacidad de los microorganismos para contrarrestar la acción de los agentes antimicrobianos y este fenómeno ocurre cuando un antibiótico pierde su eficacia para inhibir el crecimiento bacteriano (Pulingam et al., 2022) (Magiorakos et al., 2012) (Mancuso et al., 2021).

A nivel mundial se ha convertido en un problema desafiante para los países que cada vez se recetan más antibióticos para el tratamiento de infecciones en el sector salud. Solo en Europa y los Estados Unidos de América, se ha cobrado más de 50.000 vidas cada año, y miles más mueren en otros países alrededor del mundo. Si no se toman medidas efectivas, pueden fallecer alrededor de 2,4 millones de vidas en Europa, América del Norte y Australia entre 2015 y 2050 (Poudel et al., 2023).

Los microorganismos, como las bacterias, son organismos vivos que con el tiempo se adaptan. Su objetivo principal es sobrevivir, replicarse, y propagarse. Como resultado, los microorganismos se adaptan a su entorno y evolucionan de maneras que garantizan su existencia. (Ahmed et al., 2024)

Varios elementos se relacionan con la resistencia a los antibióticos. Entre ellos se encuentran el uso excesivo y el abuso de antibióticos, el diagnóstico inexacto y la prescripción inadecuada de antibióticos, la automedicación, los entornos sanitarios deficientes y la mala higiene personal. (Pulingam et al., 2022)

**Pseudomonas aeruginosa** presenta factores de virulencia que facilita su supervivencia en el pulmón, los cuales se encuentran en la membrana bacteriana (pili, flagelos y lipopolisacáridos), se inoculan directamente en las células humanas mediante sistemas de secreción tipo III y IV, o se excretan para defenderse. Las exoproteasas incluyen la elastasa, una metaloenzima dependiente de zinc capaz de degradar diferentes proteínas que se encuentran en la matriz extracelular, citocinas, quimiocinas y surfactante pulmonar. Esto permite que el microorganismo sobreviva ambientes hostiles, y que así evite la fagocitosis y que cause infecciones más invasivas. Este microorganismo presenta resistencia intrínseca a muchos antibióticos, principalmente por enzimas modificadoras, impermeabilidad o bombas de eflujo (Sahuquillo-Arce et al., 2016).

**Staphylococcus aureus resistente a la meticilina:** es un importante patógeno involucrado en infecciones nosocomiales y relacionadas con la atención médica.

Presenta varios mecanismos para evadir la respuesta inmune, los cuales incluyen una cápsula, proteínas de superficie, exotoxinas y leucocidina de Pantón-Valentine. La resistencia se adquiere por transferencia horizontal o mutación cromosómica.

La resistencia a la meticilina la porta el casete cromosómico mecA, que está integrado en orfX, un gen de *S. aureus* de función desconocida. Este casete codifica una PBP mutante (PBP2a), que tiene baja afinidad por las  $\beta$ -lactámicas y hace que estas bacterias sean resistentes a casi todos agentes de este grupo.

Las bacterias con este gen producen mejores biopelículas pero son menos virulentas, una posible explicación de su supervivencia en enfermedades pulmonares crónicas (Sahuquillo-Arce et al., 2016).

**Enterobacterias** son miembros importantes de la microbiota intestinal que pueden ser causa de infecciones, con mayor frecuencia por especies de *Escherichia*, *Klebsiella*, *enterobacter*, *Proteus*, *Providencia* y *Serratia*. Fuera de su entorno natural, puede comportarse de manera diferente y presentar más mecanismos de resistencia a los antimicrobianos. Enterobacteriaceae MDR debido a  $\beta$  lactamasas de espectro extendido o enzimas AmpC, y los productores de carbapenemasas se han extendido en los últimos 10 años (Sahuquillo-Arce et al., 2016).

Los pacientes que se encuentran hospitalizados, con enfermedades graves o complejas, generalmente reciben un extenso tratamiento antibiótico, lo que hace que aumente las probabilidades de desarrollar infecciones por microorganismos MDR (Chang et al., 2024).

Los pacientes con bronquiectasias, reciben tratamiento antibiótico con frecuencia durante episodios de exacerbaciones. El riesgo de contraer una infección por microorganismos MDR aumenta después de varios ciclos de tratamiento (Chang et al., 2024). La presencia de microorganismos MDR en pacientes con exacerbación bronquiectasias dificulta el manejo clínico, lo que provoca una reducción en la eficacia de los tratamientos antibióticos convencionales, prolonga la duración de las exacerbaciones y aumenta el riesgo de recurrencias (Menéndez, Méndez, Polverino, Rosales-Mayor, Amara-Elori, Reyes, Sahuquillo-Arce, et al., 2017) (Sahuquillo-Arce et al., 2016) (Martínez-García et al., 2007).

Se ha demostrado que las infecciones por microorganismos MDR y las bronquiectasias tienen un mayor riesgo de mortalidad (Chang et al., 2024) (Quint et al., 2016). Los factores de riesgo de infección por microorganismos MDR durante las exacerbaciones de bronquiectasias, incluyen, hospitalización previa, enfermedad renal crónica y aislamiento previo de MDR (Menéndez, Méndez, Polverino, Rosales-Mayor, Amara-Elori, Reyes, Sahuquillo-Arce, et al., 2017) (Menéndez, Méndez, Polverino, Rosales-Mayor, Amara-Elori, Reyes, Posadas, et al., 2017).

Al no encontrar estudios locales ni en América latina sobre la patología mencionada, se ha planteado la necesidad de realizar este estudio en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias con el objetivo de describir los factores de riesgo y comparar los desenlaces clínicos de los pacientes con exacerbación de bronquiectasias por microorganismos MDR con aquellos con exacerbación de bronquiectasias por otras bacterias no MDR.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las bronquiectasias se caracterizan por un daño estructural en la vía aérea presentando infecciones crónicas y episodios de exacerbación frecuentes. Estas exacerbaciones pueden provocar deterioro de la función pulmonar, mal pronóstico, aumento de la mortalidad, mala calidad de vida y costos por presentar estancias hospitalarias más prolongadas. Por lo tanto, representan un desafío clínico significativo debido a la complejidad de su manejo, conduciendo a un tratamiento frecuente con antibióticos de amplio espectro, haciendo susceptible el adquirir microorganismos multirresistentes de difícil erradicación.

Los patógenos multirresistentes son una amenaza a nivel mundial, su incidencia ha ido creciendo convirtiéndose en una amenaza para la salud pública debido al escaso arsenal de antibióticos que presenta, siendo difíciles de tratar.

Según lo reportado en otros países, el presentar exacerbación de bronquiectasias con microorganismos resistentes se asocia a peores resultados clínicos, estancias prolongadas tanto en UCI, hospitalización y una mayor mortalidad.

En México no existe un estudio que describa los factores de riesgo para presentar organismos resistentes en exacerbación de bronquiectasias, por lo cual esa falta de información hace que el tratamiento de inicio de exacerbación sea empírico y pueda contribuir aún más a la resistencia en esta patología.

## JUSTIFICACION

Las exacerbaciones de bronquiectasias presentan asociación con infecciones bacterianas recurrentes las cuales pueden complicarse con la presencia de microorganismos resistentes a múltiples tratamientos y a su vez aumentar no solo la morbimortalidad sino la necesidad de antibióticos prolongados, el costo en la atención de salud y la prolongación del tratamiento antimicrobiano, influyendo de esta manera hospitalizaciones prolongadas.

La falta de comprensión sobre las características clínicas y los factores de riesgo de las infecciones por microorganismos multirresistentes en pacientes con exacerbación de bronquiectasias, limita estrategias de manejo efectivas y personalizadas para estos pacientes, en México no existe un estudio que identifique y analice lo antes indicado.

La presente investigación proporcionará una base sólida para el desarrollo de intervenciones preventivas y terapéuticas dirigidas, mejorará los resultados clínicos, disminuirá la morbimortalidad y optimizará los recursos de salud.

Por lo tanto, definir los factores de riesgo de microorganismos multirresistentes podría ayudar en la selección de la terapia antimicrobiana inicial ideal y mejorar los resultados clínicos.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las características clínicas y los factores de riesgo asociados a infecciones por microorganismos multirresistentes en pacientes con diagnóstico de exacerbación de bronquiectasias en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias?

## **OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### **Objetivo General**

Comparar las características clínicas y describir los factores de riesgo asociados a infecciones por microorganismos multirresistentes y no multirresistentes en pacientes con diagnóstico de exacerbación de bronquiectasias en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, dentro del periodo 2022-2023.

### **Objetivos Específicos**

1. Describir las características demográficas de los pacientes con exacerbación de bronquiectasias por microorganismo multirresistentes y no multirresistentes.
2. Determinar la frecuencia de microorganismos multirresistentes y no multirresistentes, en pacientes con exacerbación de bronquiectasias.
3. Determinar la mortalidad hospitalaria de los pacientes con exacerbación de bronquiectasias por microorganismos multirresistentes y no multirresistentes.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Tipo de estudio:** Estudio observacional transversal retrospectivo y analítico.

**Población de estudio:** Pacientes > 18 años con bronquiectasias que acudieron a urgencias del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias con sintomatología de exacerbación en 2022-2023 expediente clínico, radiológico y microbiológico.

**Procedimientos del estudio:**

Se revisó en forma retrospectiva toda la base de datos de la clínica de bronquiectasias del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias en el periodo 2022 - 2023.

Se seleccionó los siguientes datos: nombre y número de expediente de los pacientes que cumplían todos los criterios clínicos de selección, como: exacerbación de bronquiectasias del consenso internacional del 2016.

Se revisó la lista de cultivos que coincidan con la fecha de toma de muestra expectoración, aspirado bronquial y lavado bronco alveolar con la fecha de ingreso a urgencias.

Se estableció dos grupos para ubicarlos: grupo 1, a quienes presentan aislamientos con microorganismos multirresistentes, grupo 2, a quienes no presentan microorganismos multirresistentes.

Una vez clasificados se obtuvo del expediente electrónico, que nos permitió obtener las siguientes variables: estancia hospitalaria, uso de antibióticos y mortalidad, edad, género, exposición actual, comorbilidades, antibióticos previos, oxígeno terapia previa, presentación clínica, uso de ventilación mecánica, exacerbaciones previas en el último año, mortalidad, microorganismos aislados, cultivo de bacterias y antibiograma, para finalmente realizar el análisis estadístico.

La información recolectada se ingresó al programa jamovi versión 2.3 para el análisis estadístico.

Este estudio se deriva del protocolo B24-22, con registro en el comité de Bioética e Investigación local institucional.

## **Criterios de selección**

### **a) Criterios de inclusión:**

- Pacientes > 18 años.
- Pacientes con diagnóstico confirmado de bronquiectasias mediante tomografía computarizada de alta resolución (TCAR).
- Pacientes atendidos por el servicio de urgencias con sintomatología de exacerbación de bronquiectasias en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias 2022 - 2023.
- Pacientes con resultados microbiológicos positivos obtenidos por expectoración, lavado bronco alveolar, aspirado bronquial durante la exacerbación.

### **b) Criterios de exclusión:**

- Información incompleta de los expedientes clínicos.
- Diagnóstico descartado de bronquiectasias.

## **Análisis estadístico**

Se utilizó un software estadístico para pruebas no paramétricas para el análisis estadístico (jamovi versión 2.3). Se obtuvo frecuencias (porcentajes) para las variables categóricas, medianas y rangos intercuartiles para las variables numéricas continuas, para las comparaciones de las variables cualitativas chi cuadrada con pruebas exactas de Fisher; para comparaciones de grupos independientes, se utilizarán T de Student no pareada para comparar medias de variables continuas con distribución normal o U de Mann-Whitney en caso de que las variables no sigan una distribución normal. Se consideró un valor de  $p < 0.05$  como significativamente estadístico.

## **Bioética**

Al tratarse de un estudio de investigación observacional, descriptivo y retrospectivo, se considera una investigación sin riesgo, no fue necesario obtener algún tipo de consentimiento informado por parte de los pacientes.

## Operacionalización de variables de estudio

Nombre de la variable	Definición teórica	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Años cumplidos al momento del estudio.	Cuantitativa	Discreta	Años
Género	En términos biológicos se refiere a la identidad sexual de los seres vivos.	Conjunto de características propias del hombre y mujer	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino
Tabaquismo	Exposición actual a cigarrillo	N/A	Cualitativa	nominal	Tabaquismo
Comorbilidades	La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario	Enfermedades presentes en los pacientes al momento del estudio.	Cualitativa	Nominal	Diabetes tipo 2 Hipertensión arterial sistémica Enfermedad renal crónica Asma EPOC Antecedente TB pulmonar Osteoporosis Enfermedad reumática Síndrome de Jogren Linfoma no hodkins Enfermedad por reflujo gastroesofagico
Antibióticos previos	Tratamiento antibiótico previo	Tratamiento antibiótico antes de acudir a urgencias	Cualitativa	Nominal	0: Sin tratamiento 1: Macrólidos 2: Quinolonas 3: betalactámicos 4: Antibiótico inhalado
Oxigeno terapia previa	Oxigeno suplementario medicinal prescrito	Uso de oxígeno suplementario medicinal antes de acudir a urgencias	Cualitativa	Dicotómica	0: No 1: Si
Presentación clínica	Signos y síntomas que presenta el paciente como manifestación de la enfermedad.	Signos y síntomas que presenta el paciente de exacerbación de bronquiectasias	Cualitativa	Dicotómica	Sí No
Uso de ventilación mecánica	Requerimiento de ventilación mecánica por ventilador hospitalario durante la exacerbación	N/A	Cualitativa	Nominal	0: No 1: Ventilación mecánica no invasiva 2: Ventilación mecánica invasiva.
Exacerbaciones previas en el último año	Episodios reportados como exacerbaciones según el	Episodios de exacerbaciones previas	Cuantitativa	Discreta	≥ 0

	consenso de expertos 2016				
Mortalidad	Personas que mueren en un lugar y en un periodo de tiempo determinados	Pacientes que murieron durante al ingreso hospitalario	Cualitativa	Dicotómica	Falleció. Sobrevivió.
Microorganismos aislados	Microorganismos aislados de una muestra	Microorganismos identificados en muestra del paciente con bronquiectasias	Cualitativa	N/A	N/A
Cultivo de bacterias y antibiograma	Variable que define el diagnóstico de bacterias sensibles y resistentes	Estudio en el que se demuestra crecimiento bacteriano.	Cualitativa	Dicotómica	Si No
Grupo MDR	Microorganismo multirresistentes aislados en una muestra	<p>Definido según el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Pseudomonas aeruginosa: se consideró MDR si no era susceptible a al menos 1 agente en 3 o más categorías antimicrobianas.</li> <li>•S. aureus se consideró meticilina resistente (SARM) cuando correspondiente a una concentración inhibitoria mínima (CIM) de <math>\geq 4</math> mcg/mL.</li> <li>•Enterobacteriaceae se definió como Betalactamasas de espectro extendido (BLEE) cuando presentó resistencia a la mayoría de los antibióticos <math>\beta</math>-lactámicos, incluyendo penicilina, cefalosporinas y aztreonam</li> </ul>	Cualitativa	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>0. No</li> <li>1. Pseudomonas aeruginosa MDR</li> <li>2. S. aureus meticilin resistente</li> <li>3. Enterobacteriaceae con betalactamasa de espectro extendido</li> </ol>

## RESULTADOS

De la base de datos de la clínica de bronquiectasias del INER se obtuvieron 325 pacientes con diagnóstico de bronquiectasias. De los cuales 65 fueron pacientes que acudieron a urgencias con sintomatología, cumpliendo con el diagnóstico de exacerbación de bronquiectasias, quienes contaban con cultivo según los registros de Laboratorio de Microbiología INER.

El grupo con aislamiento de cultivos con microorganismos multirresistentes fue definido como aquellos con presencia de desarrollo de uno o más microorganismos con diversas resistencias a antibióticos, (definido en cuadro de variables) en el antibiograma de muestra de expectoración, aspirado o lavado broncoalveolar en pacientes con cuadro clínico compatible con expectoración.

El grupo no MDR fue definido como aquellos con presencia de criterios compatible con exacerbación de bronquiectasias más un aislamiento de microorganismos sensibles en el antibiograma en expectoración, aspirado o lavado broncoalveolar.

### **Características de los sujetos de estudio**

El grupo No MDR se encontraron a 54 pacientes que corresponde al 83% del total de la población mientras que en el grupo MDR se encontraron a 11 correspondiendo al 17%. Con relación a las variables demográficas, la edad fue superior en el grupo MDR; respecto al género, hay un predominio del género femenino con el 65%, de los cuales 35 (65%) se encuentran en el grupo no MDR y 7 (64%) se encuentran en el grupo MDR. El grupo MDR presentó bajos niveles de FEV<sub>1</sub> obteniéndose una significancia estadística. No hubo diferencia estadísticamente significativa en edad, género e índice de masa corporal.

**Tabla 1 Características generales de los sujetos**

	<b>GRUPO NO MDR</b>	<b>GRUPO MDR</b>	<b>VALOR P</b>
TOTAL	n = 54	n= 11	
EDAD	53.6 ± 21.7	56.5 ± 20	0.678
GENERO	Masculino 35% (19)  Femenino 65% (35)	Masculino 36% (4)  Femenino 64% (7)	0.941
INDICE DE MASA CORPORAL	22.1 ± 5.87	24 ± 3.94	0.316
FEV <sub>1</sub> L	1.5 ± 0.74	0.43 ± 0.3	0.02

**Microbiología de las exacerbaciones de bronquiectasias**

Se encontraron 72 aislamientos de microorganismos en pacientes con exacerbación de bronquiectasias. El microorganismo más frecuente encontrado fue *Pseudomonas aeruginosa* sensible (36%) seguido de *Staphylococcus aureus* con un 12.5% y *Haemophilus influenzae* 9.7%.

Los microorganismos MDR estos representaron el 15% (11) de todos los aislamientos de exacerbaciones de bronquiectasias con un predominio de *Pseudomona* MDR (6.9%) seguido de *E. Coli* BLEE (5.6%) y *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (2.8%).

Además, se encontraron otros microorganismos como micobacterias (4.6%) y variedades de *aspergillus* (4.2%).

**Tabla 2 Microbiología en exacerbaciones**

<b>Microorganismo aislado</b>	<b>Total 72 (100%)</b>
PSEUDOMONAS AERUGINOSA	26 (36.1)
PSEUDOMONAS AERUGINOSA MDR	5 (6.9%)
STAPHYLOCOCCUS AUREUS SENSIBLE A LA METICILINA	9 (12.5%)
STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A LA METICILINA MRSA	2 (2.8%)
HAEMOPHILUS INFLUENZAE	7 (9.7%)
MORAXELLA CATARRHALIS	1 (1.4%)
STREPTOCOCCO PNEUMONIAE	3 (4.2%)
E. COLI	1 (1.4%)
E. COLI BLEE	4 (5.6%)

E. CLOACAE	3 (4.2%)
KLEBSIELLA SPP	0 (0%)
ACINETOBACTER SPP	2 (2.8%)
PROTEUS MIRABALLIS	2 (2.8%)
OTRAS BACTERIAS AISLADAS	
MICOBACTERIAS	3 (4.2%)
ASPERGILLUS FLAVUS	1 (1.4%)
ASPERGILLUS NIGER	1 (1.4%)
COCCIDIOIDES	1 (1.4%)
ASPERGILLUS NIGER	1 (1.4%)

### Factores de riesgo

El antecedente de enfermedad renal crónica se asoció de manera significativa ( $p=0.026$ ) como factor de riesgo para presentar infección por microorganismos MDR en exacerbación de bronquiectasias.

La tuberculosis pulmonar, es el factor de riesgo que estuvo presente en ambos grupos, siendo mayor en el grupo no MDR (27.8% y 18.2%) sin embargo no existió una diferencia estadísticamente significativa, obteniéndose una  $p= 0.50$ .

En cuanto a vacunación, se observa que la más frecuente en ambos grupos fue de COVID 19 con un 72% en grupo no MDR vs 90.9% en el grupo MDR, comparado con la vacuna de influenza que es la que ocupa el segundo lugar en frecuencia con 63% en grupo no MDR vs 81.1% en el grupo MDR, no alcanzando una significancia estadística en ambas ocasiones dando  $p=0.190$  vs  $p=0.228$ .

La hospitalización previa por exacerbación de bronquiectasias estuvo presente en el 90% del grupo MDR, no así, en el grupo no MDR, existiendo una diferencia estadísticamente significativa  $p=0.004$ , constituyéndose como un factor de riesgo para presentar infección por microorganismos MDR en exacerbación de bronquiectasias.

En cuanto al tratamiento previo, el consumo de antibióticos sistémicos estuvo presente en mayor parte en el grupo MDR en un 45.5% frente al 40.7% del grupo no MDR, sin significancia estadística, los macrólidos fueron los más frecuente en el grupo MDR y las quinolonas en el grupo no MDR.

La ventilación mecánica domiciliaria no invasiva presentó significancia estadística ( $p=0.026$ ) constituyéndose como factor de riesgo para presentar infección por microorganismos MDR en exacerbación de bronquiectasias.

Tabla 3 Factores de riesgo

	GRUPO NO MDR	GRUPO MDR	VALOR P
<b>COMORBILIDADES</b>			
DIABETES TIPO 2	8 (14.8%)	1 (9.1%)	0.616
HIPERTENSION ARTERIAL	12 (22.2%)	2 (18.2%)	0.766
ENFERMEDAD RENAL CRONICA	0 (0%)	1 (9.1%)	0.026
ASMA	3 (5.6%)	0 (0%)	0.423
EPOC	8 (14.8%)	0 (0%)	0.173
ANTECEDENTE DE TB PUMONAR	15 (27.8%)	2 (18.2%)	0.509
ANTECEDENTE NEUMONIA	2 (3.7%)	0 (0%)	0.517
OSTEOPOROSIS	1 (1.9%)	1 (9.1%)	0.205
ENFERMEDAD REUMATICA	2 (3.7%)	2 (18.2%)	0.465
TUMOR SOLIDO (LNH)	0 (0%)	1 (9.1%)	0.076
ENF REFLUJO GASTROESOFÁGICO	7 (13%)	0 (0%)	0.206
TABAQUISMO	11 (20.4%)	0 (0%)	0.101
<b>VACUNAS</b>			
VACUNA NEUMOCOCO	25 (46.3%)	7 (63.6%)	0.294
VACUNA INFLUENZA	34 (63%)	9 (81.1%)	0.228
VACUNA COVID	39 (72%)	10 (90.9%)	0.190
<b>HISTORIA DE EXACERBACIONES</b>			
HOSPITALIZACION PREVIA POR EXACERBACION DE BRONQUIECTASIAS EN CUALQUIER MOMENTO	18 (33.3%)	10 (90.9%)	0.004
EXACERBACION EL AÑO PASADO	17 (31.5%)	9 (81.8%)	0.067
<b>TRATAMIENTO PREVIA</b>			
ANTIBIOTICOS	22 (40.7%)	5 (45.5%)	0.080
MACROLIDOS	14 (25.9%)	5 (45.5%)	0.136
QUINOLONAS	17 (31.5%)	2 (18.2%)	0.359
BETA LACTAMICOS	5 (9.3%)	1 (9.1%)	0.218
ANTIBIOTICO INHALADO	25 (46.3%)	5 (45.5%)	1.00
MUCOLITICO	25 (46.3%)	5 (45.5%)	0.95
ESTEROIDE INHALADO	8 (14.8%)	3 (27.3%)	0.39
OXÍGENO DOMICILIARIO	22 (40.7%)	7 (63.6%)	0.164

TERAPIA TRIPLE	3 (5.6%)	0 (0%)	0.39
ESTEROIDE SISTEMICO	1 (1.9%)	1 (9.1%)	0.225
VENTILACION MECANICA DOMICILIARIA NO INVASIVA	0 (0%)	1 (9.1%)	0.026

### Resultados Clínicos

El grupo MDR presentó estancias hospitalarias más prolongadas. Los pacientes del grupo MDR presentaron mayor insuficiencia respiratoria 81.8% frente al 22.2% del grupo no MDR obteniendo una  $p=0.001$  estadísticamente significativa, al igual que significancia estadística con la presencia de choque séptico en un 45.5% vs 5.6% tanto del grupo MDR como no MDR respectivamente.

En cuanto a días de estancia en unidad de cuidados intensivos (UCI) fue mayor en pacientes del grupo MDR junto con la duración de la ventilación mecánica invasiva relacionándose mutuamente y obteniendo un valor de  $p$  para ambas variables  $p < 0.001$ .

La mortalidad hospitalaria se incrementó en el grupo MDR siendo un 18.2% vs 3.7% del grupo no MDR, sin embargo, con una  $p=0.069$  sin significancia estadística.

El tratamiento con antibióticos fue con esquemas mas largos en el grupo MDR, con una media de  $14.1 \pm 11.7$  y de  $7.02 \pm 7.20$  para el grupo no MDR. Los fármacos antipseudomonas los más utilizados en ambos grupos, sin embargo, se consiguió una diferencia estadísticamente significativa  $p=0.001$  con carbapenémicos y otros fármacos como colistina, tobramicina inhalada, linezolid.

Tabla 4 Resultados clínicos

	<b>GRUPO NO MDR n=54</b>	<b>GRUPO MDR n= 11</b>	<b>Valor P</b>
DIAS DE HOSPITALIZACION	6.61 ± 9.7	19.3 ±24.4	0.047
CHOQUE SÉPTICO	3 (5.6%)	5 (45.5%)	< 0.001
INSUFICIENCIA RESPIRATORIA	12 (22.2%)	9 (81.8%)	< 0.001
DIAS DE ESTANCIA UCI	0.5 ± 2.96	9.64 ± 12.1	< 0.001
DURACION de la VMI	0.37 ± 1.20	11 ± 12.1	< 0.001
DURACION DE LA VMNI	2 (3.7%)	1 (9.1)	0.438
MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA	2 (3.7%)	2 (18.2%)	0.069
DIAS DE ANTIBIOTICO	7.02 ± 7.20	14.1 ± 11.7	0.067
ANTIBIOTICOS DURANTE LA HOSPITALIZACION	34 (63%)	8 (72.7%)	0.537
<b>TIPO DE ANTIBIOTICO</b>			
PENICILINA/INHIBIDOR DE LA B-LACTAMASA	3 (5.6%)	1 (9.1%)	0.657
CEFALOSPORINA DE 3ra GENERACIÓN	4 (7.4%)	2 (18.2%)	0.26
ANTISEUDOMONAS	31 (57.4%)	8 (72.7%)	0.172
CARBAPENÉMICOS	6 (11.1%)	7 (63.6%)	< 0.001
FLUOROQUINOLONAS	5 (9.3%)	1 (9.1%)	0.98
OTROS	4 (7.4%)	6 (54.5%)	< 0.001

## DISCUSIÓN

El estudio reveló que los microorganismos MDR se aislaron en un 15% en pacientes con diagnóstico de exacerbación de bronquiectasias, Menéndez (2017) encontró una prevalencia del 13.2% en pacientes con exacerbación de bronquiectasias, concordando con lo indicado.

Entre las especies de bacterias MDR que mayormente se aislaron fueron: *Pseudomonas aeruginosa* MDR la más prevalente, seguida de *E. Coli* BLEE, *Staphylococcus Aureus* resistente a meticilina. Sin embargo Menéndez (2017) obtuvo *pseudomonas* MDR como más prevalente, *Staphylococcus Aureus* resistente a meticilina y *Enterobacteriaceae* (Menéndez, Méndez, Polverino, Rosales-Mayor, Amara-Elori, Reyes, Sahuquillo-Arce, et al., 2017). Este resultado contradice a lo encontrado en el estudio.

### Comorbilidades

Al comparar nuestro resultado con estudios previos, se observan similitudes, Menéndez y colaboradores (2017), identificaron tres factores de riesgo independientes entre ellos la enfermedad renal crónica que presenta una predisposición a incrementar las infecciones por una alteración del sistema inmune, la necesidad de frecuentes hospitalizaciones y exposición recurrente a antibióticos, lo que favorece el crecimiento de cepas resistentes (Su et al., 2018). En el presente estudio, la significancia estadística que presenta este factor de riesgo, hace que este resultado tenga una mayor importancia en exacerbación de bronquiectasias.

### Características clínicas

En cuanto a las características clínicas, el presentar exacerbaciones de bronquiectasias por microorganismo MDR se asoció con mayor insuficiencia respiratoria, choque séptico, aumento de días de estancia en UCI y aumento de días de uso de ventilación mecánica invasiva durante la hospitalización. Según Rodrigo-Troyano (2017) los microorganismo MDR aumentaron la mortalidad intrahospitalaria a 1 mes y a 6 meses en paciente sometidos a ventilación mecánica (Rodrigo-Troyano & Sibila, 2017). De forma similar Chih-Hao Chang (2024) encontró que el presentar infección por MDR en pacientes con bronquiectasias se asocia con malos resultados clínicos con una mayor ventilación mecánica, estancias prolongadas en UCI, hospitalización, insuficiencia respiratoria y choque. El resultado concuerda con lo que se encontró en la presente investigación, por lo que debe ser tomado en cuenta ya que impacta de manera importante en la paciente exacerbación de bronquiectasias.

## **Pronóstico**

La mortalidad hospitalaria fue del 18% en pacientes con exacerbación de bronquiectasias por MDR, mientras que en pacientes sin infección por MDR fue del 3.7%. Chih-Hao Chang (2024) halló una mortalidad hospitalaria de 26.7% para el grupo MDR y 7.6% para el grupo no MDR. El presente resultado coincide con lo que se encontró en esta investigación dado de ambas variables guardan relación.

## **Fortalezas y limitaciones**

Como **fortalezas** de esta investigación, primero tenemos que los resultados tienen impacto directo en la prevención, diagnóstico y tratamiento de infecciones por microorganismos multirresistentes en pacientes con exacerbación de bronquiectasias. Tomando en cuenta un problema que no ha sido investigado en esta población ni de forma local ni en América latina hasta nuestro conocimiento. Segundo, se utilizó una base de datos amplia con pacientes diagnosticados de bronquiectasias, que hasta nuestro conocimiento no existe en ningún hospital del país. Tercero, proporciona una base de conocimiento para investigaciones y protocolos de manejo clínicos futuros.

Como **limitaciones**, primero tenemos que, al tratarse de un estudio observacional retrospectivo, limita la capacidad para establecer relaciones causales definitivas entre los factores de riesgo y las infecciones por microorganismos multirresistentes. Por lo que se requiere ampliar nuestra muestra y realizar estudios prospectivos para mejor control de variables. Segundo, son pacientes de un solo centro, por lo que los resultados no podrían ser generalizables.

## **CONCLUSIONES**

Los pacientes con bronquiectasias suelen presentar un sistema respiratorio con alteraciones y cambios irreversibles, lo que los hace más susceptibles a infecciones, especialmente por microorganismos multirresistentes. Los hallazgos de esta investigación demuestran la importancia de conocer las características del paciente y factores de riesgo asociados para mejorar el manejo clínico, optimizar tratamientos antibióticos, reducir morbilidad y mortalidad asociadas a exacerbaciones de bronquiectasias. La implementación de estrategias de prevención y control de infecciones, así como un seguimiento adecuado, puede contribuir significativamente a mejorar la calidad de vida de estos pacientes y a minimizar las complicaciones derivadas de las infecciones multirresistentes.

## BIBLIOGRAFÍA

Agustín, J. (2010). *Frecuencia de bronquiectasias en el servicio de neumología del hospital Juárez de México* [Estudio descriptivo, prospectivo]. Universidad Nacional Autónoma de México.

Ahmed, S. K., Hussein, S., Qurbani, K., Ibrahim, R. H., Fareeq, A., Mahmood, K. A., & Mohamed, M. G. (2024). Antimicrobial resistance: Impacts, challenges, and future prospects. *Journal of Medicine, Surgery, and Public Health*, 2, 100081.

<https://doi.org/10.1016/j.glmedi.2024.100081>

Amati, F., Simonetta, E., Gramegna, A., Tarsia, P., Contarini, M., Blasi, F., & Aliberti, S. (2019). The biology of pulmonary exacerbations in bronchiectasis. *European Respiratory Review*, 28(154). <https://doi.org/10.1183/16000617.0055-2019>

Barbosa, M., & Chalmers, J. D. (2023). Bronchiectasis. *La Presse Médicale*, 52(3), 104174. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2023.104174>

Chalmers, J. D., Aliberti, S., Filonenko, A., Shteinberg, M., Goeminne, P. C., Hill, A. T., Fardon, T. C., Obradovic, D., Gerlinger, C., Sotgiu, G., Operschall, E., Rutherford, R. M., Dimakou, K., Polverino, E., De Soyza, A., & McDonnell, M. J. (2018). Characterization of the “Frequent Exacerbator Phenotype” in Bronchiectasis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 197(11), 1410–1420. <https://doi.org/10.1164/rccm.201711-2202OC>

Chandrasekaran, R., Mac Aogáin, M., Chalmers, J. D., Elborn, S. J., & Chotirmall, S. H. (2018). Geographic variation in the aetiology, epidemiology and microbiology of bronchiectasis. *BMC Pulmonary Medicine*, 18, 83. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0638-0>

Chang, C.-H., Chang, C.-H., Huang, S.-H., Lee, C.-S., Ko, P.-C., Lin, C.-Y., Hsieh, M.-H., Huang, Y.-T., Lin, H.-C., Li, L.-F., Chung, F.-T., Wang, C.-H., & Huang, H.-Y. (2024). Epidemiology and outcomes of multidrug-resistant bacterial infection in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 23(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s12941-024-00675-6>

Choi, H., & Chalmers, J. D. (2023). Bronchiectasis exacerbation: A narrative review of causes, risk factors, management and prevention. *Annals of Translational Medicine*, 11(1), 25. <https://doi.org/10.21037/atm-22-3437>

de la Rosa Carrillo, D., & Prados Sánchez, C. (2020). Epidemiología y diversidad geográfica de las bronquiectasias. *Open Respiratory Archives*, 2(3), 215–225.

<https://doi.org/10.1016/j.opresp.2020.05.008>

de la Rosa, D., Martínez-García, M.-A., Oliveira, C., Girón, R., Máiz, L., & Prados, C. (2016). Annual direct medical costs of bronchiectasis treatment. *Chronic Respiratory Disease*, 13(4), 361–371. <https://doi.org/10.1177/1479972316643698>

Girón, R. M., Martínez-Vergara, A., Oscullo Yépez, G., & Martínez-García, M. A. (2020). Las bronquiectasias como enfermedad compleja. *Open Respiratory Archives*, 2(3), 226–234.

<https://doi.org/10.1016/j.opresp.2020.05.007>

Henkle, E., Chan, B., Curtis, J. R., Aksamit, T. R., Daley, C. L., & Winthrop, K. L. (2018). Characteristics and Health-care Utilization History of Patients With Bronchiectasis in US Medicare Enrollees With Prescription Drug Plans, 2006 to 2014. *Chest*, 154(6), 1311–1320.

<https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.07.014>

Hill, A. T., Haworth, C. S., Aliberti, S., Barker, A., Blasi, F., Boersma, W., Chalmers, J. D., Soyza, A. D., Dimakou, K., Elborn, J. S., Feldman, C., Flume, P., Goeminne, P. C., Loebinger, M. R., Menendez, R., Morgan, L., Murriss, M., Polverino, E., Quittner, A., ... Aksamit, T. (2017). Pulmonary exacerbation in adults with bronchiectasis: A consensus definition for clinical research. *European Respiratory Journal*, 49(6). <https://doi.org/10.1183/13993003.00051-2017>

Loebinger, M. R., Wells, A. U., Hansell, D. M., Chinyanganya, N., Devaraj, A., Meister, M., & Wilson, R. (2009). Mortality in bronchiectasis: A long-term study assessing the factors influencing survival. *European Respiratory Journal*, 34(4), 843–849.

<https://doi.org/10.1183/09031936.00003709>

Magiorakos, A.-P., Srinivasan, A., Carey, R. B., Carmeli, Y., Falagas, M. E., Giske, C. G., Harbarth, S., Hindler, J. F., Kahlmeter, G., Olsson-Liljequist, B., Paterson, D. L., Rice, L. B., Stelling, J., Struelens, M. J., Vatopoulos, A., Weber, J. T., & Monnet, D. L. (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 18(3), 268–281. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>

Mancuso, G., Midiri, A., Gerace, E., & Biondo, C. (2021). Bacterial Antibiotic Resistance: The Most Critical Pathogens. *Pathogens*, 10(10), 1310. <https://doi.org/10.3390/pathogens10101310>

Martínez-García, M. A., Soler-Cataluña, J.-J., Perpiñá-Tordera, M., Román-Sánchez, P., & Soriano, J. (2007). Factors Associated With Lung Function Decline in Adult Patients With Stable Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *CHEST*, *132*(5), 1565–1572.

<https://doi.org/10.1378/chest.07-0490>

McDonnell, M. J., Jary, H. R., Perry, A., MacFarlane, J. G., Hester, K. L. M., Small, T., Molyneux, C., Perry, J. D., Walton, K. E., & Soyza, A. D. (2015). Non cystic fibrosis bronchiectasis: A longitudinal retrospective observational cohort study of *Pseudomonas* persistence and resistance. *Respiratory Medicine*, *109*(6), 716–726.

<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.07.021>

Menéndez, R., Méndez, R., Polverino, E., Rosales-Mayor, E., Amara-Elori, I., Reyes, S., Posadas, T., Fernández-Barat, L., & Torres, A. (2017). Factors associated with hospitalization in bronchiectasis exacerbations: A one-year follow-up study. *Respiratory Research*, *18*, 176.

<https://doi.org/10.1186/s12931-017-0659-x>

Menéndez, R., Méndez, R., Polverino, E., Rosales-Mayor, E., Amara-Elori, I., Reyes, S., Sahuquillo-Arce, J. M., Fernández-Barat, L., Alcaraz, V., & Torres, A. (2017). Risk factors for multidrug-resistant pathogens in bronchiectasis exacerbations. *BMC Infectious Diseases*, *17*, 659. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2754-5>

O'Donnell, A. E. (2022). Bronchiectasis—A Clinical Review. *New England Journal of Medicine*, *387*(6), 533–545. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2202819>

Poudel, A. N., Zhu, S., Cooper, N., Little, P., Tarrant, C., Hickman, M., & Yao, G. (2023). The economic burden of antibiotic resistance: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, *18*(5), e0285170. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0285170>

Pulingam, T., Parumasivam, T., Gazzali, A. M., Sulaiman, A. M., Chee, J. Y., Lakshmanan, M., Chin, C. F., & Sudesh, K. (2022). Antimicrobial resistance: Prevalence, economic burden, mechanisms of resistance and strategies to overcome. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *170*, 106103. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.106103>

Quint, J. K., Millett, E. R. C., Joshi, M., Navaratnam, V., Thomas, S. L., Hurst, J. R., Smeeth, L., & Brown, J. S. (2016). Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004-2013: A population based cohort study. *The European respiratory journal*, *47*(1), 186–193. <https://doi.org/10.1183/13993003.01033-2015>

Rodrigo-Troyano, A., & Sibila, O. (2017). The respiratory threat posed by multidrug resistant Gram-negative bacteria. *Respirology (Carlton, Vic.)*, 22(7), 1288–1299.

<https://doi.org/10.1111/resp.13115>

Sahuquillo-Arce, J. M., Méndez, R., Hernández-Cabezas, A., & Menéndez, R. (2016). Non-cystic fibrosis bronchiectasis: The long road to multidrug resistant bacteria. *Community Acquired Infection*, 3. <https://www.hksmp.com/journals/cai/article/view/247>

Su, G., Xu, H., Riggi, E., He, Z., Lu, L., Lindholm, B., Marrone, G., Wen, Z., Liu, X., Johnson, D. W., Carrero, J.-J., & Lundborg, C. S. (2018). Association of Kidney Function with Infections by Multidrug-Resistant Organisms: An Electronic Medical Record Analysis. *Scientific Reports*, 8(1), 13372. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31612-1>