



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

**Seguimiento del paciente sometido a ventilación  
mecánica;  
detección de complicaciones infecciosas**

**Utilidad de los cultivos de vigilancia y de la cinética  
de los biomarcadores de inflamación**

Cristina López Ferraz



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- Compartitqual 3.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - Compartitqual 3.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0. Spain License.**



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

# SEGUIMIENTO DEL PACIENTE SOMETIDO A VENTILACIÓN MECÁNICA; DETECCIÓN DE COMPLICACIONES INFECCIOSAS



UTILIDAD DE LOS CULTIVOS MICROBIOLÓGICOS DE VIGILANCIA Y DE  
LA CINÉTICA DE LOS MARCADORES DE INFLAMACIÓN

Tesis presentada por:

**CRISTINA LÓPEZ FERRAZ,**

para optar al grado de Doctor por la Universidad de Barcelona



Directores de Tesis:

**ANTONIO TORRES MARTÍ, MD, PhD**

**PAULA RAMÍREZ GALLEYMORE, MD, PhD**



Programa de doctorado: **Medicina**

Línea de investigación: **Biopatía y Bioingeniería respiratoria, cardiovascular y renal**



BARCELONA, 2017



## **AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS**

EL DR. ANTONI TORRES MARTÍ, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA, CATEDRÁTICO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE BARCELONA Y JEFE DE SECCIÓN DE LA UNIDAD DE VIGILANCIA INTENSIVA E INTERMEDIA RESPIRATORIA DEL HOSPITAL CLINIC I PROVINCIAL DE BARCELONA, CERTIFICA:

Que la memoria que lleva por título “Seguimiento del paciente sometido a ventilación mecánica; detección de complicaciones infecciosas. Utilidad de los cultivos de vigilancia y de la cinética de los biomarcadores de inflamación”, presentada por Cristina López Ferraz para optar al grado de Doctor por la Universidad de Barcelona, ha sido realizada bajo mi dirección. Una vez finalizada, autorizo su presentación para ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Los estudios que forman parte de esta tesis doctoral pertenecen a una misma investigación y se han recogido en dos artículos originales, publicados en revistas de amplia difusión internacional, con un factor de impacto global de 9.332 (Journal of Infection (2014) 69, 333e340. Factor de impacto: 4.382; Critical Care (2016) 20(1): 169. Factor de impacto: 4.950). Dichos artículos no han sido utilizados para la realización de otra tesis doctoral.

Y para que quede constancia a efectos oportunos, firmo la presente en Barcelona, marzo 2017.

Dr. Antoni Torres Martí



## **AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS**

LA DRA. PAULA RAMÍREZ GALLEYMORE, MÉDICO CONSULTOR SENIOR DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE (VALENCIA), CERTIFICA:

Que la memoria que lleva por título “Seguimiento del paciente sometido a ventilación mecánica; detección de complicaciones infecciosas. Utilidad de los cultivos de vigilancia y de la cinética de los biomarcadores de inflamación”, presentada por Cristina López Ferraz para optar al grado de Doctor por la Universidad de Barcelona, ha sido realizada bajo mi dirección. Una vez finalizada, autorizo su presentación para ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Los estudios que forman parte de esta tesis doctoral pertenecen a una misma investigación y se han recogido en dos artículos originales, publicados en revistas de amplia difusión internacional, con un factor de impacto global de 9.332 (Journal of Infection (2014) 69, 333e340. Factor de impacto: 4.382; Critical Care (2016) 20:169 DOI 10.1186/s13054-016-1342-1. Factor de impacto: 4.950). Dichos artículos no han sido utilizados para la realización de otra tesis doctoral.

Y para que quede constancia a efectos oportunos, firmo la presente en Barcelona, febrero 2017.

Dra. Paula Ramírez Galleymore



“Siempre ten presente que la piel se arruga, el pelo se vuelve blanco, los días se convierten en años, pero lo importante no cambia.

Tu fuerza y tu convicción no tienen edad, tu espíritu es el plumero de cualquier telaraña.

Detrás de cada día, hay una partida y detrás de cada logro hay otro desafío.

Mientras estés vivo, siéntete vivo.

Si extrañas lo que hacías vuelve a hacerlo.

No vivas de fotos amarillas... sigue aunque todos esperen que abandones.

No dejes que se oxide el hierro que hay en ti.

Haz que en vez de lástima te tengan respeto.

Cuando por los años no puedas correr trota.

Cuando no puedas trotar camina.

Cuando no puedas caminar usa el bastón...

***Pero nunca te detengas”.***

*(Madre Teresa de Calcuta)*



# ÍNDICE

▶ Agradecimientos.....	13
▶ Abreviaturas.....	17
▶ Resumen del proyecto.....	21
▶ Introducción.....	27
▶ Importancia de las infecciones respiratorias asociadas a la ventilación mecánica..	27
▶ Factores de riesgo para el desarrollo de una infección asociada a la ventilación mecánica.....	32
▶ Fisiopatología de la neumonía asociada a la ventilación mecánica.....	35
▶ Microbiología de la neumonía asociada a la ventilación mecánica .....	38
▶ Presentación clínica y diagnóstico de la neumonía asociada a la ventilación mecánica.....	40
▶ Estado inflamatorio y papel de los biomarcadores en la neumonía asociada a la ventilación mecánica.....	48
▶ Papel de los cultivos de vigilancia en la neumonía asociada a la ventilación mecánica.....	51
▶ Prevención de la neumonía asociada a la ventilación mecánica.....	53
▶ Medidas farmacológicas.....	54
▶ Medidas no farmacológicas.....	56
▶ Hipótesis de trabajo y objetivos.....	63
▶ Artículo 1.....	67
▶ Artículo 2.....	79
▶ Discusión.....	91
▶ Conclusiones.....	97
▶ Referencias bibliográficas.....	103



# ////// AGRADECIMIENTOS ////

---



Este proyecto no existiría sin ti. Gracias Paula, amiga, Dra. Ramírez, tutora, directora, cuánto me ha servido y animado tu perseverancia y cuántas cosas me has enseñado. Gracias al Dr. Torres que aceptó la codirección de esta tesis y tanto nos ha ayudado. Gracias a la Dra. Gil-Perotín y a Verónica Martí, que me adentraron en el mundo de la infección en el paciente ventilado, tomando el relevo de una idea ya iniciada y ayudándome posteriormente en el desarrollo.

A Isa, a Pedro, a mi Pepita, a David, Concha y Gema, a mis co-R, a los pequeños que luego vinieron, sin ellos no hubiese sido igual la andadura.

A todo el personal de la UCI del hospital La Fe, mi casa durante años, por enseñarme todo lo que sé como médico y mejor persona, por quererme, y por haber sido parte imprescindible en este proyecto, contribuyendo siempre a la ciencia. Gracias por la colaboración y el apoyo.

Al grupo de investigación de Enfermedades Respiratorias del IIS La Fe, a la Dra. Menéndez por dar estabilidad a mi vena investigadora de forma tan generosa. A Alex, a Luz, a Ángela, a Bea... por las idas y venidas al congelador, días de bases de datos, de charlas, de café, de momentos menos festivos... gracias.

A Mónica, primero una sucesora con enorme potencial, luego alumna aventajada y ahora Doctora Gordón, por estar siempre a mi lado en este barco, las "cánceres", porque tienes una mente privilegiada y un corazón enorme. Muchos ratos a tu vera que nunca olvidaré.

A mi familia, por los que he regresado al hogar. A mis padres, que me lo han dado todo y me han hecho ser quien soy. A mis hermanos, siempre con palabras de ánimo y abrazos sinceros. A Raúl, duro ha sido el camino pero tiene su recompensa, gracias por permanecer en mi tren. A mis pequeños, a los que he robado mucho de su tiempo para el árbol diera sus frutos... sus besos eternos me han animado y alentado en el camino.

A mis amigas, las de aquí y las de allá, que me quieren como soy. A mi Mar, media naranja. A mi música, siempre conmigo.

A mi Nana, ¡cuánto te echo de menos!... seguro que me ves y estarás orgullosa.



# ////// ABREVIATURAS ////

---



## **Abreviaturas:**

**IN:** infecciones nosocomiales

**UCI:** unidad de cuidados intensivos

**ENVIN:** estudio nacional de vigilancia de la infección nosocomial en las unidades de cuidados intensivos

**NAV:** neumonía asociada a la ventilación mecánica

**IU-SU:** infección urinaria asociada a sonda urinaria

**BP-BRC:** bacteriemia primaria-bacteriemia relacionada a catéter

**VM:** ventilación mecánica

**APACHE II:** sistema de clasificación de la severidad de la enfermedad II (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*)

**MMR:** microorganismos multirresistentes

**EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica

**TCE:** traumatismo craneoencefálico

**OR:** odds ratio

**BGN:** bacilo gram negativo

**SAMR:** *Staphylococcus aureus* meticilín resistente

**SAMS:** *Staphylococcus aureus* meticilín sensible

**TAV:** traqueobronquitis asociada a la ventilación mecánica

**CPIS:** índice de probabilidad de diagnóstico de neumonía asociada a la ventilación mecánica (*Clinical Pulmonary Infection Score*)

**SDRA:** síndrome de distrés respiratorio agudo

**CAMV:** complicaciones asociadas a la ventilación mecánica

**FiO<sub>2</sub>:** fracción inspirada de oxígeno

**CDC:** centro de control de las enfermedades (*Centers for Disease Control*)

**VAC:** condición asociada a la ventilación mecánica (*ventilator-associated condition*)

**IVAC:** complicación infecciosa asociada a la ventilación mecánica (*infection-related ventilator-associated complication*)

**PEEP:** presión positiva al final de la espiración

**AT:** aspirado traqueal

**LBA:** lavado broncoalveolar

**OIC:** organismos intracelulares

**ABC:** aspirado bronquial ciego

**Mini-LBA:** mini-lavado broncoalveolar

**UFC:** unidades formadoras de colonias

**ENH:** elastasa de neutrófilos humanos

**MMP:** metaloproteínas de matriz

**CC:** células de Clara

**TREM:** desencadenante soluble expresado en las células mieloides (*soluble triggering receptor expressed in myeloid*)

**PCR:** proteína C reactiva

**PCT:** procalcitonina

**LTF:** lactoferrina

**ELISA:** ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (*Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay*)

**CPISm:** CPIS modificado

**CV:** cultivos de vigilancia

**DDS:** descontaminación digestiva selectiva

**p valor:** valor de significación estadística ( $p < 0.05$ )

## ////// RESUMEN DEL PROYECTO ////

---



## RESUMEN DEL PROYECTO

**Introducción:** La neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) es una entidad nosológica de gran importancia por su prevalencia, su morbimortalidad y la sobrecarga económica que supone para el sistema sanitario. La intubación y la instauración de la ventilación mecánica suponen una disrupción de los mecanismos de defensa del huésped y predisponen a la colonización del tracto respiratorio inferior con el consiguiente desarrollo, en algunos casos, de infecciones asociadas a la ventilación mecánica. La aparición de la NAV puede ser precoz o tardía con respecto al inicio de la ventilación mecánica y esta última se relaciona especialmente con las bacterias multirresistentes seleccionadas en las unidades de críticos lo que dificulta la correcta elección de la antibioticoterapia empírica, uno de los elementos fundamentales para mejorar el pronóstico del paciente con NAV. El método más ensayado para aumentar la probabilidad de acierto con el antibiótico empírico inicial es la realización de cultivos de vigilancia (CV) que identifiquen a los microorganismos colonizadores de la vía aérea, posteriormente potenciales causantes de la NAV. El diagnóstico de NAV requiere del cumplimiento de un conjunto de criterios clínicos, microbiológicos y radiológicos. Sin embargo, en muchas ocasiones son detectados elementos sugestivos de infección pulmonar sin que se alcance a cumplir un diagnóstico estándar de NAV. Desde el inicio de la ventilación mecánica, las vías respiratorias artificiales y la colonización bacteriana plantean un reto al sistema de defensa del huésped, a menudo apareciendo signos y síntomas compatibles con una infección respiratoria. A lo largo de este enfrentamiento, los clínicos deberían reconocer el momento adecuado para iniciar el tratamiento con antibióticos.

**Hipótesis:** El uso de los cultivos de vigilancia permitiría predecir la etiología de una ulterior NAV y, por tanto, aumentar el porcentaje de tratamiento adecuado inicial. Por otra parte, hipotetizamos que la NAV se puede desarrollar de dos formas distintas (NAV gradual y no gradual), y que es posible la caracterización de ambos procesos mediante signos clínicos, microbiológicos, radiológicos y el estudio de los biomarcadores de inflamación. La identificación de un proceso

infeccioso en curso permitiría un tratamiento antibiótico empírico más precoz y eficaz.

**Objetivos:** El objetivo del primer trabajo fue evaluar la exactitud de los cultivos de vigilancia en la predicción de un ulterior desarrollo de NAV, en dos períodos y contextos con una epidemiología microbiológica diferente (alta y baja prevalencia de microorganismos multirresistentes), dentro de un mismo Departamento médico. En un segundo trabajo, el objetivo fue describir el proceso de desarrollo de la NAV con la intención de diferenciar entre una NAV de instauración gradual y no gradual. Finalmente, se evaluó el efecto del inicio del tratamiento antibiótico apropiado en el proceso de maduración de la NAV gradual.

**Metodología:** Estudio prospectivo observacional de cohortes. Se evaluaron pacientes sometidos a ventilación mecánica de forma consecutiva y se incluyeron en el estudio los que desarrollaron NAV.

El primer trabajo se llevó a cabo a lo largo de 18 meses en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) endémica para microorganismos multirresistentes (Período 1) y posteriormente en una UCI “de novo”, sin problemas epidemiológicos (Período 2), de forma consecutiva. Se extrajeron muestras de broncoaspirado que fueron analizadas desde el inicio de la ventilación mecánica hasta 72h posteriores a la neumonía asociada a la ventilación mecánica, cuando sucedió. Se comparó la utilidad para la predicción de la etiología de la NAV y la adecuación del tratamiento antibiótico de los mismos en ambos entornos.

En el segundo trabajo monitorizamos a los pacientes sometidos a ventilación mecánica siguiendo criterios clínicos, microbiológicos, radiológicos e inflamatorios y fueron clasificados en dos grupos: los que desarrollaron NAV no gradual (síntomas y signos de NAV de inicio claro el día del diagnóstico) y los que desarrollaron NAV gradual (aparición progresiva de síntomas y signos de NAV desde el período previo). Se analizó y se comparó la cinética de los biomarcadores (proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT)) entre ambos, cada 72h, pre-NAV y al diagnóstico de NAV.

## **Resultados:**

Se examinaron cuatrocientos cuarenta pacientes que recibieron ventilación mecánica invasiva durante los períodos del estudio (273 (62%) en el primer período (P1) y 167 (38%) en el segundo (P2). De ellos, 71 desarrollaron NAV y fueron el objeto del estudio en ambos trabajos (incidencia global de NAV16%).

En el primer trabajo valoramos la exactitud de los cultivos de vigilancia a la hora de predecir la etiología de la posterior NAV y adecuación del tratamiento antibiótico empírico, en dos entornos con epidemiología microbiológica muy diferente, una UCI con alta prevalencia de MMR y otra, sin ella. Los cultivos fueron capaces de predecir la etiología de la NAV posterior en el 80% de los casos (80% en P1 y 81% en P2,  $p= 0.744$ ). La tasa de tratamiento antibiótico empírico apropiado fue más alta en el período 2 (76% vs, 52%,  $p=0.031$ ). Guiados por los cultivos de vigilancia, se habría logrado aumentar el tratamiento antibiótico empírico adecuado en el período de mayor prevalencia de microorganismos multirresistentes (28% vs.5%,  $p= 0.024$ ).

El segundo trabajo se realizó con el objetivo de analizar en proceso de maduración de la NAV. Diferenciamos dos formas de desarrollo de NAV ( $n=71$ ): una de inicio claro (NAV no gradual;  $n= 38$ , 39%) y otra de inicio progresivo e insidioso (NAV gradual,  $n=43$ , 61%), creándose dos grupos que, posteriormente, comparamos. Las características de los pacientes al ingreso en la UCI fueron similares entre los dos grupos. La NAV gradual tenía un CPIS superior y la colonización de la vía aérea fue más frecuente que en la no gradual, siendo los microorganismos implicados más frecuentes *Acinetobacter baumannii* (33%), *Pseudomonas aeruginosa* (18%) y *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (9%). La mayoría de los pacientes (88%) con NAV gradual recibieron tratamiento con antibióticos empíricos en el período preNAV, y éste resultó adecuado en 51% ( $n=22$ ) de los casos. Sólo 5 pacientes (18%) con NAV no gradual fueron tratados en el período preNAV.

## **Conclusiones:**

La principal conclusión del primer trabajo es el beneficio potencial de los CV para aumentar la probabilidad de acierto en el tratamiento antibiótico empírico en un entorno con elevada prevalencia de MMR (28% vs.5%,  $p= 0.024$ ). No obstante, los

CV resultaron eficaces en la predicción de la etiología de la NAV independientemente de la prevalencia de MMR. Nuestros resultados también indican que el uso de CV en un entorno epidemiológico con baja prevalencia de MMR no supone una ventaja a la hora de elegir el tratamiento antibiótico empírico sobre la aplicación de las guías clínicas.

Nuestro segundo trabajo apoya una idea previa de un continuo entre la colonización de las vías respiratorias (llamado traqueobronquitis asociada a la ventilación mecánica en algunos trabajos) y la NAV. En el presente estudio, el tratamiento antibiótico apropiado en el período de desarrollo en la NAV gradual se asoció con una mayor tasa de respuesta clínica temprana. La NAV gradual mostró una PCT sérica superior o igual a 0.5ng/ml durante el desarrollo en el 65% de los casos, pero también en el 60% de los casos de NAV no convencional. De acuerdo a nuestros resultados, en el caso de sospecha de NAV y CPISm superior a 5, se podría indicar la conveniencia de indicar un tratamiento antibiótico.

# INTRODUCCIÓN



## **INTRODUCCIÓN**

### **Importancia de las infecciones respiratorias asociadas a la ventilación mecánica en las unidades de cuidados intensivos.**

Las infecciones nosocomiales (IN) se definen tradicionalmente como aquellas que ocurren durante la hospitalización de un paciente, y que no estaba presente ni incubándose al ingreso del mismo. Así, se definen como las infecciones que aparecen tras >48h de la admisión del paciente en el hospital. En la actualidad también se extiende dicha definición a las infecciones relacionadas con la atención sanitaria, en un sentido más amplio<sup>1-3</sup>. Estas infecciones suelen ser graves y motivar el ingreso del paciente en la unidad de cuidados intensivos (UCI) o desarrollarse como resultado de la estancia de un paciente en dichas unidades<sup>3</sup>.

Las IN son uno de los problemas más importantes que ocurren en las unidades de críticos, dado el aumento de morbilidad que conlleva, el aumento de la estancia y la sobrecarga económica del sistema sanitario<sup>4</sup>. Es por ello que la prevención de dichas infecciones sea una constante de interés en los profesionales que trabajan en dichas unidades, planteándose, a menudo, como un reto.

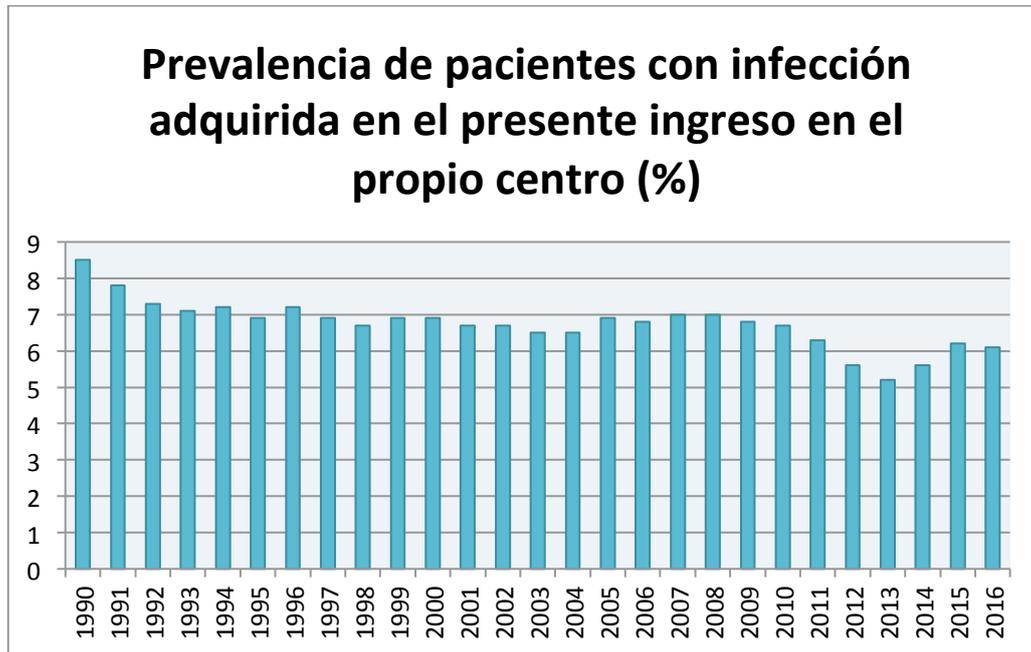
En nuestro país, la IN nosocomial en UCI ha experimentado una importante reducción en los últimos años pero continúa siendo uno de los servicios hospitalarios en donde más se producen. Su alta incidencia se debe principalmente, al elevado número de procedimientos invasivos, tanto diagnósticos como terapéuticos realizados, a la mayor frecuencia de manipulación y a los procedimientos de control y evaluación clínica a los que están expuestos los pacientes en estas unidades. La IN se describía hasta en el 40% de los pacientes ingresados en la década de los 90, con una disminución progresiva hasta el 26% referido en el año 2012<sup>5</sup>. En Europa, los registros actuales describen un 20% de IN en UCI<sup>6</sup>.

Este elevada prevalencia de la infección nosocomial en UCI se debe a que en los pacientes ingresados en dichas unidades se concentran 4 factores determinantes<sup>7</sup>:

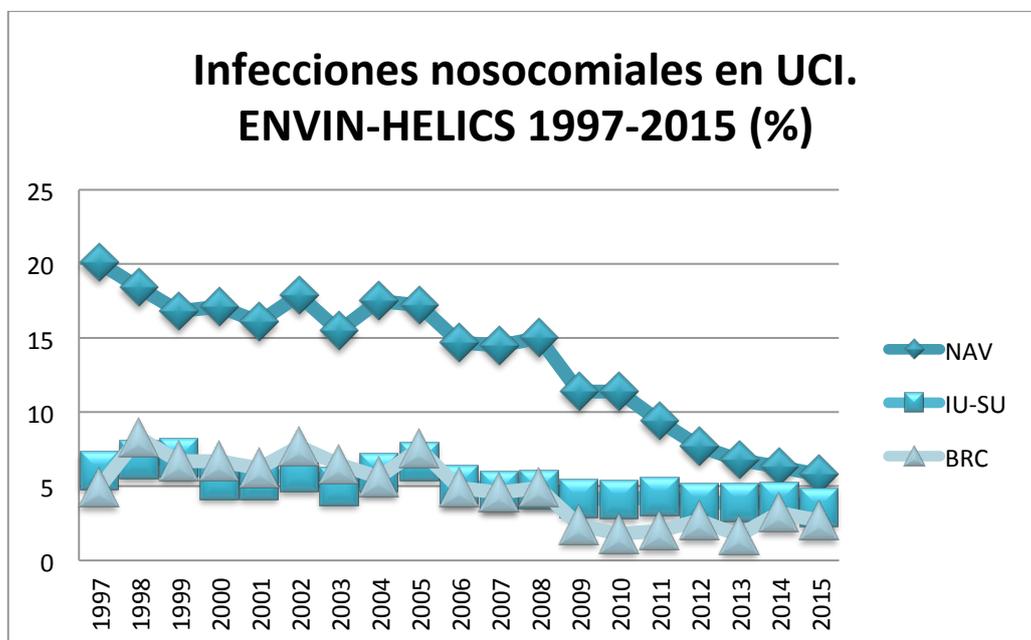
- El paciente es susceptible; los pacientes presentan importantes alteraciones de uno o varios órganos, a menudo presentan enfermedades crónicas, y puede coexistir la administración de diferentes fármacos que comprometen el sistema inmunológico.
- Existe una alteración de barreras defensivas; utilización de técnicas invasivas como catéteres, sondajes y ventilación mecánica que alteran la primera línea de defensas naturales del organismo como la piel y mucosas.
- Puede existir una transmisión cruzada de microorganismos, a pesar de las medidas protectoras que se aplican.
- Se trata de un ecosistema seleccionado; los microorganismos patógenos han sido progresivamente seleccionados por la presión continua de los antibióticos, generando resistencias, lo que ha conducido al desarrollo, en cada UCI, de una flora propia e independiente que puede caracterizarse por su elevada resistencia a los antibióticos más utilizados.

Datos extraídos del Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial en UCI (ENVIN-HELICS) han documentado globalmente que los pacientes que han adquirido alguna infección en la UCI han descendido paulatinamente: desde el 15.51% en 2009, el 11.30% en 2010, el 10.98% en 2011 al 10.24% en 2012. Si se analizan sólo las infecciones asociadas a dispositivos controlados por este registro (neumonía, infección urinaria y bacteriemia), tan sólo el 6.16% de pacientes ingresados sufrieron esta complicación en 2012, siendo la más frecuente la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV), que supuso el 33.53% de las infecciones controladas, seguidas de la infección urinaria asociada a sonda urinaria (IU-SU) (30.51%) y de las bacteriemias primarias y de las relacionadas a catéteres (BP-BRC) (19%). En estos últimos años destaca la reducción espectacular de la tasa de NAV a 5.77 episodios por 1000 días de ventilación mecánica (VM), tras finalización del Proyecto Neumonía Zero a pesar de lo cual continúa siendo, en la actualidad, la primera causa de infección desarrollada en las unidades de cuidados intensivos<sup>8</sup>.

**Figura 1. Prevalencia de pacientes con infección nosocomial en España. EPINE 1990-2016**



**Figura 2. Infecciones nosocomiales en UCI. ENVIN-HELICS 1997-2015**



La neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) se define como una neumonía que se desarrolla en pacientes a los que se les debe intubar y conectar a ventilación mecánica invasiva y que aparece tras, al menos, 48h del inicio de la

misma. Asimismo, se describe que los pacientes con neumonía intrahospitalaria grave que deben ingresar en UCI deben ser tratados como una NAV<sup>9-11</sup>.

La prevalencia y mortalidad atribuible a la NAV aún no está bien establecida dada la dificultad en el diagnóstico y tratamiento de la misma. En la literatura, la incidencia varía entre un 10 y un 50% (5-35 episodios/1000 días de VM). Safdar y col. definieron diferencias en la incidencia según el tipo de estudio realizado, siendo mayor en estudios aleatorizados que en los que no (23% vs.20%) y mayor en unidades de cuidados intensivos médicas más que en quirúrgicas (17 vs.10%)<sup>12</sup>. En un metaanálisis más reciente se describe una incidencia de NAV global de 15.6%, 13.5% en Estados Unidos de América, 19.4% en Europa, 13.8% en Latinoamérica y 16% en Asia<sup>13</sup>.

En cuanto a la mortalidad cruda también hay cifras que varían entre 30 y 70%, con una mortalidad atribuible en torno al 50% pero estas cifras no necesariamente reflejan el impacto de la neumonía en la mortalidad ya se trata de pacientes con una mortalidad inherentemente elevada<sup>9,11,14,15</sup>. Se ha determinado entonces la mortalidad atribuible, esto es, el exceso de mortalidad explicada por el episodio de neumonía que resulta de comparar la diferencia en la mortalidad entre una cohorte de pacientes con NAV con otra de gravedad similar al ingreso en UCI medido por el sistema de clasificación de la severidad de la enfermedad APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II)<sup>16</sup>. En un metaanálisis relativamente reciente, la mortalidad atribuible global de la neumonía asociada al ventilador fue del 13%, con tasas más altas para pacientes quirúrgicos y pacientes con una puntuación en la severidad de rango medio al ingreso. La mortalidad atribuible fue causada principalmente por la exposición prolongada al riesgo de morir debido al aumento de la estancia en la UCI<sup>15</sup>. El aumento de mortalidad en la NAV se ha asociado a la presencia de bacteriemia secundaria a la infección respiratoria, la existencia de microorganismos multirresistentes (MMR) y, sobretodo, con un tratamiento antibiótico empírico tardío o inefectivo<sup>9,11,17,18</sup>.

Los primeros trabajos realizados encontraron que la neumonía nosocomial aumentaba la estancia en UCI tres veces<sup>19</sup> mientras que Jiménez et al.<sup>20</sup> estimaron que aumentaba la estancia media de 10 a 32 días. En dos estudios más recientes se estima que el desarrollo de una NAV aumenta la duración de la ventilación

mecánica entre 7.6 y 11.5 días, y prolonga la estancia hospitalaria entre 11.5 y 13.1 días, en comparación con pacientes similares sin NAV<sup>21,22</sup>.

Con todo ello, es imposible evaluar totalmente los costes extras asociados a la neumonía nosocomial pero el exceso de morbilidad como consecuencia directa de esta afección podría ser una buena medida. En diversos estudios realizados se ha calculado un coste por episodio de NAV de aproximadamente 40000 dólares por paciente<sup>23</sup>.

## **Factores de riesgo para el desarrollo de una infección asociada a la ventilación mecánica.**

Es apropiado diferenciar entre factores no modificables o intrínsecos y modificables o extrínsecos. Entre los no modificables están los que no se pueden controlar con las medidas clásicas de prevención. Los factores modificables son numerosos y es difícil atribuirle un riesgo exacto de desarrollo y confirmación de la NAV dada la heterogeneidad de los métodos diagnósticos y terapéuticos utilizados en los pacientes<sup>14,23-25</sup>.

**Tabla 1. Factores de riesgo no modificables o intrínsecos para el desarrollo de una NAV.**

<b>Factores no modificables</b>	
Sexo masculino	Obesidad
Edad > 60 años	Hipoproteinemia
Gravedad de la enfermedad	Alcoholismo
Tabaquismo	Síndrome de distrés respiratorio agudo
Corticoterapia e inmunosupresores	Fallo multiorgánico/shock/acidosis intragástrica
Diabetes	Coma/alteraciones de nivel de consciencia
Enfermedades caquetizantes	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
Traumatismo craneoencefálico (TCE) con seguimiento de presión intracraneal	Infección de vías respiratorias bajas

Cirugía torácica y de abdomen superior, cirugía maxilofacial y otorrinolaringológica	Grandes quemados
Traqueotomía	Neurocirugía
Reintubación	Broncoaspiración

**Tabla 2. Factores de riesgo modificables o extrínsecos para el desarrollo de una NAV.**

<b>2.1 Relacionados con el manejo de los enfermos en UCI</b>	
Nutrición enteral	Sondaje nasogástrico
Posición decúbito supino	Presencia de monitorización de la presión intracraneal
Broncoaspiración	Tratamiento barbitúrico
Antiácidos o inhibidores anti-H2	Intubación urgente después de un traumatismo
Relajantes musculares	Broncoscopia
Antibióticos previos	Transporte fuera de UCI

<b>2.2 Relacionados con la ventilación mecánica y accesorios</b>
Ventilación mecánica (VM)
Duración de la VM
Presión de neumotaponamiento del balón del tubo <20cmH2O
Reintubación o autoextubación
Cambio de los circuitos de VM en intervalos <48h
Traqueotomía
Ausencia de aspiración subglótica
Instrumentalización de vías respiratorias
Cabeza en decúbito supino (<30º)

De estos últimos, el uso de la vía aérea artificial por sí misma aumenta el riesgo de padecer una neumonía entre 6 y 20 veces. En la literatura se comparte que el 80% de la neumonía adquirida en UCI ocurren en pacientes con vía aérea artificial<sup>14,26-28</sup>. El riesgo diario de contraerla se estima entre 1 y 3%, siendo mayor en los primeros días, existiendo una relación directa entre la duración de la VM y el desarrollo de una NAV<sup>28</sup>.

Por otra parte, parece que los factores de riesgo varían con el tiempo de intubación<sup>29</sup>. La administración de antibióticos dentro de las primeras 48h de la intubación parece tener un efecto protector para el desarrollo de NAV (OR 0.29)<sup>30</sup>, pero la exposición previa a los antibióticos incrementa el riesgo (OR 1.4) de NAV tardía<sup>28</sup>.

## **Fisiopatología de la neumonía asociada a la ventilación mecánica.**

El desarrollo de la NAV es un proceso complejo y dinámico en el que interfieren factores relacionados con el huésped y los microorganismos responsables. El conocimiento de la patogénesis de la NAV es importante para el desarrollo posterior de estrategias que permitan su prevención.

El término NAV sugiere un papel asignado al ventilador; sin embargo, el tubo endotraqueal es el elemento clave que hace que se alteren las defensas naturales de las vías respiratorias y los pulmones que constituyen la humidificación, el filtro nasal, la tos, el movimiento mucociliar, la inmunidad humoral y celular (macrófagos alveolares, leucocitos polimorfonucleares, linfocitos, citoquinas, complemento, inmunoglobulinas) entre otros<sup>10,31,37-40</sup>. El tubo endotraqueal puede estar contaminado o ser la base para la formación de una biopelícula en su luz que favorezca y perpetúe la infección<sup>9,11,32,33</sup>. Además, la colonización orofaríngea y digestiva desempeñan un papel esencial. Así pues, en los pacientes sometidos a ventilación mecánica gran parte de los mecanismos defensivos del huésped se encuentran comprometidos<sup>30,32</sup>.

Para que se desarrolle una NAV debe existir un desbalance entre las defensas del huésped y la capacidad colonizadora e invasora del tracto respiratorio inferior por parte de los microorganismos.

De forma clásica se distinguían 3 vías patogénicas para el desarrollo de una NAV:

- 1) aspiración de secreciones colonizadas procedentes de la orofaringe
- 2) por inhalación a través de los circuitos del respirador o tubuladuras
- 3) por vía hematogéna, siendo de dos tipos: por contigüidad, el microorganismo invade la zona circundante a la zona afectada o por inoculación directa (el microorganismo entra directamente a la zona de la afección).

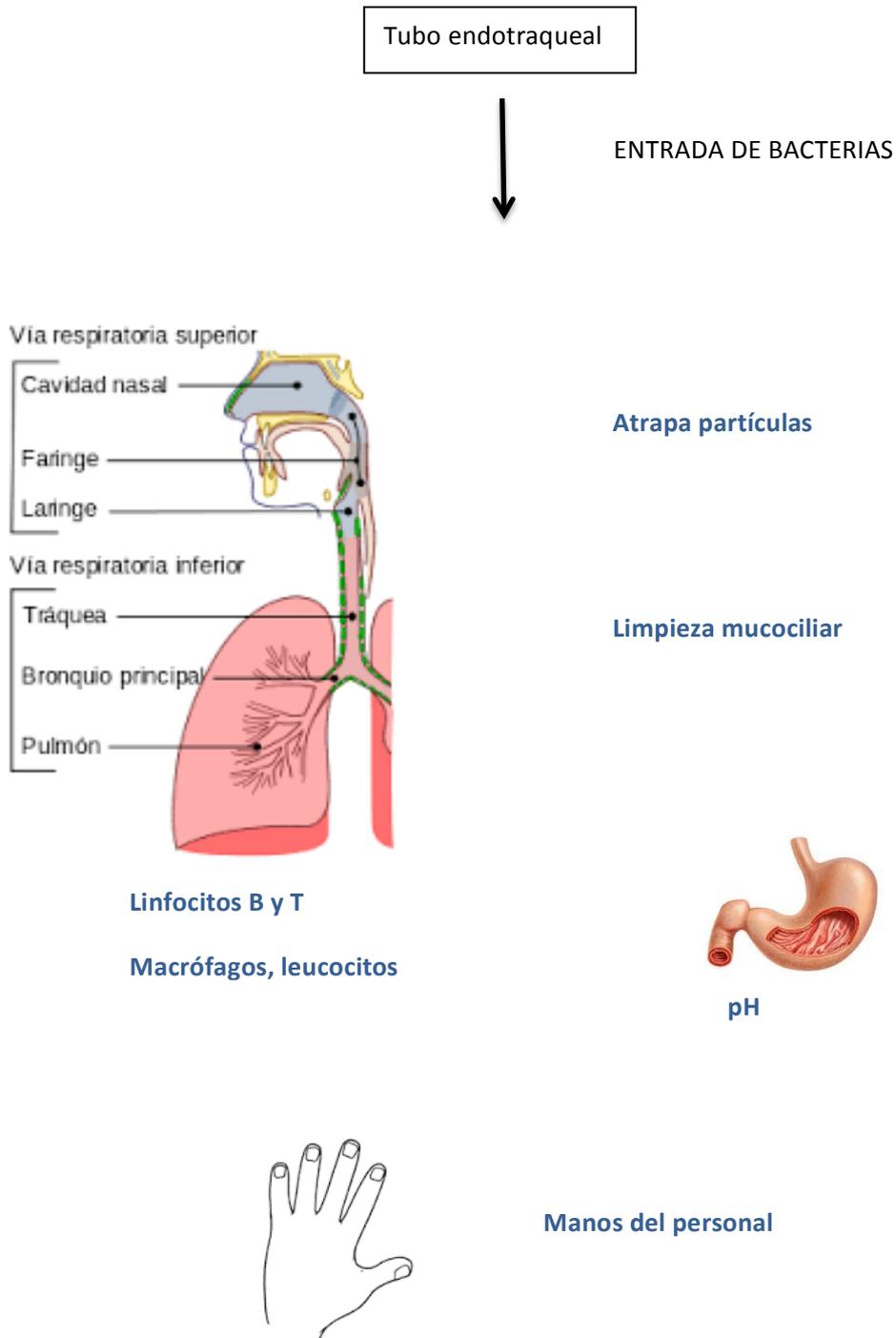
De todas ellas, la microaspiración de microorganismos que previamente habían colonizado la orofaringe o, en menor medida, el tracto digestivo es la vía más frecuente y casi la única ruta de infección pulmonar. En los pacientes bajo

ventilación mecánica, la intubación endotraqueal rompe el aislamiento de la vía aérea inferior habitual en las personas sanas. El neumotaponamiento del tubo endotraqueal es un sistema diseñado para aislar la vía aérea, evitando pérdidas aéreas y la entrada de material a los pulmones, pero no es completamente estanco. Por encima del neumotaponamiento se van acumulando secreciones que, provenientes de la cavidad oral, están contaminadas por los patógenos que colonizan la orofaringe. Estas secreciones contaminadas pasan alrededor del mismo y alcanzan la vía aérea inferior. Esta cantidad o inóculo será escaso si existen pocas secreciones acumuladas, pero si la integridad del sistema está alterada o de forma accidental, el inóculo que pueda llegar al parénquima pulmonar será mayor. Cuando este inóculo supera la capacidad de defensa del huésped, se produce la reacción inflamatoria cuya expresión histológica es la aparición de infiltrado agudo con leucocitos polimorfonucleares. Externamente, apreciaremos la existencia de secreciones respiratorias, que son aspiradas con sondas de aspiración por dentro del tubo endotraqueal. Se ha comprobado que una baja presión del neumotaponamiento, que permitiría un mayor paso de secreciones, se puede asociar al desarrollo de NAV<sup>34</sup>.

La flora orofaríngea normal en pacientes sanos no intubados se compone principalmente de *Streptococcus viridans*, *Haemophilus* spp y anaerobios, con raro aislamiento de gérmenes Gram negativos. En el paciente que requiere ventilación mecánica, la flora se modifica predominando los bacilos gram negativos (BGN) y *Staphylococcus aureus*. Asimismo, a medida que aumentan los días de ventilación mecánica, aumenta también la colonización de la vía aérea, aún sin signos clínicos de infección<sup>60</sup>. El tracto digestivo también puede suponer un reservorio importante de organismos causantes de una NAV, sobretodo tardía y por MMR. Existen factores que fomentan la colonización del líquido gástrico, habitualmente estéril: la nutrición enteral y, sobretodo, la prevención de la úlcera de estrés que neutraliza la acidez gástrica, favorecen la multiplicación bacteriana<sup>30,35,36</sup>. Estos microorganismos pueden refluir posteriormente al esófago, facilitado por sondas nasogástricas y ser aspirados en la tráquea. Sin embargo, esta vía no es una fuente patogénica principal.

Por otra parte, hasta el 75% de los pacientes graves y/o críticamente enfermos pueden ser colonizados por microorganismos de origen hospitalario a partir de las 48h de ingreso<sup>9,11,30,36</sup>.

**Figura 3. Fisiopatología de las infecciones respiratorias**



## **Microbiología de la NAV.**

Los agentes responsables de la aparición de la NAV son muchos y variados pudiendo ser mono o polimicrobianas<sup>9,11,35,45</sup>. La colonización del tracto respiratorio superior es un factor predisponente para el desarrollo de la NAV y la flora mixta orofaríngea local, habitualmente poco virulenta, va siendo sustituida por microorganismos transmitidos de forma exógena a través de material y personal sanitario. Así, la flora varía según transcurren los días de ingreso y de VM, especialmente si el paciente está recibiendo tratamiento antibiótico.

Además, hay que destacar que la etiología depende en gran medida de factores locales, siendo distintos entre diferentes UCIs.

La aparición de la NAV puede ser precoz o tardía con respecto al inicio de la ventilación mecánica. El tiempo de inicio de la NAV es una variable epidemiológica importante y un factor de riesgo tanto para patógenos específicos como para su pronóstico<sup>9,11</sup>. Los episodios precoces se producen en los 4 primeros días de VM y suelen estar producidos por patógenos que generalmente no presentan problemas para su tratamiento antibiótico, conllevando un mejor pronóstico. Por el contrario, las NAV tardías (a partir del quinto día) presenta riesgo de estar producidas por microorganismos con un perfil de resistencia más compleja, seleccionadas en las unidades de críticos, lo que dificulta la correcta elección de la antibioticoterapia empírica, uno de los elementos fundamentales para mejorar el pronóstico de los pacientes con NAV<sup>41</sup>.

Muchos estudios recientes confirman que las NAV causadas por hongos, bacterias anaerobias y virus son raras en los pacientes no inmunodeprimidos<sup>9,11,46-48</sup>. También es importante destacar que la frecuencia de las NAV causadas por más de un germen representan del 35 al 70% de los casos<sup>47,48,156</sup>.

En la siguiente tabla se describe la etiología más habitual de la NAV, frecuencia y situación epidemiológica habitual.

**Tabla 3. Microbiología de la NAV.**

Patógenos	Frecuencia (%)	Precoz (P)/ Tardía (T)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>20	T
Especies de <i>Acinetobacter</i>	5-10	T
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<5	T
<i>Enterobacteriaceae*</i>	10-20	T
Especies de <i>Haemophilus</i>	5-10	P
<i>Staphylococcus aureus**</i>	>20	P-T
Especies de <i>Streptococcus</i>	5-10	P
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5-10	P
<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativo	<5	P
Anaerobios	<1	P-T
Hongos	<1	T
Virus	1-5	P
Otros	<5	

\* Enterobacterias que incluyen: especies de *Klebsiella* (10-20%), *Escherichia coli* (20-25%), especies de *Proteus* (20-25%), especies de *Enterobacter* (15-20%), especies de *Serratia* (10-15%); especies de *Citrobacter* (<5%).

\*\* *Staphylococcus aureus* meticilín resistente (SAMR) y *Staphylococcus aureus* meticilín sensible SAMS (50% cada uno).

## **Presentación clínica y diagnóstico de la NAV.**

El diagnóstico de la NAV es una combinación de criterios clínicos, radiológicos, biológicos y, sobretodo, microbiológicos. En la actualidad no hay ningún estudio diagnóstico de referencia aceptado por todos, a pesar de que en los últimos años se han publicado múltiples recomendaciones<sup>9,11,45,47-49,51,53,157</sup>. Estas recomendaciones describen diferentes técnicas de diagnóstico y diferentes manejos, siendo objeto de críticas regulares.

La situación clínica ante la que se sospecha una NAV es un paciente sometido a ventilación mecánica más de 48h que presenta un infiltrado nuevo en la radiografía de tórax más uno de los siguientes: fiebre, expectoración purulenta, leucocitosis y/o empeoramiento del intercambio gaseoso<sup>11</sup>. Estos criterios clásicos propuestos por Johanson y col.<sup>52</sup> se compararon con estudios histológicos postmortem de biopsias pulmonares por Fábregas y cols.<sup>53</sup>, presentando la combinación una sensibilidad del 69% y una especificidad del 75%, pese a lo cual fueron adoptados y recomendados en las guías de práctica clínica<sup>9,11</sup>.

A parte de los criterios clínicos que pueden no ser patognomónicos de NAV, existen múltiples patologías en las que puede objetivarse un infiltrado en la radiografía de tórax, como son: en el síndrome de distrés respiratorio agudo, edema agudo de pulmón, atelectasias, embolia pulmonar, entre otros. Así, en muchas ocasiones son detectados elementos sugestivos de infección pulmonar sin que se alcance a cumplir un diagnóstico estándar de NAV, que puede surgir de forma brusca o gradual, en la que el médico debe decidir si inicia o no un tratamiento antibiótico. Esta situación ha llevado, probablemente, a la emergencia de nuevos estándares diagnósticos. Uno de ellos se ha denominado traqueobronquitis asociada a la ventilación mecánica (TAV)<sup>54,62-67</sup>. De hecho, se ha demostrado una menor mortalidad en la TAV tratada con antibióticos<sup>67</sup>. Sin embargo, NAV y TAV difieren sólo en la ausencia de infiltrados en la radiografía de tórax en la TAV y, como es bien sabido, las radiografías de tórax adolecen de falsos positivos y de falsos negativos con respecto a la identificación de consolidaciones pulmonares en pacientes sometidos a ventilación mecánica<sup>68</sup>.

De una forma objetiva, para intentar determinar la posibilidad de presentar neumonía se diseñó un índice de probabilidad, el *Clinical Pulmonary Infection Score* (CPIS)<sup>56,70</sup>, en el que se evaluaba la fiebre, la leucocitosis o leucopenia, la cantidad y aspecto de las secreciones respiratorias y la presencia del infiltrado radiológico. Con una puntuación  $\geq 6$ , la sospecha de NAV era alta. Esta escala, además de permitir el diagnóstico, permite asignar un grado de severidad y evaluar la resolución clínica y respuesta al tratamiento antibiótico<sup>69,70</sup>. Sin embargo, en estudios recientes no se ha obtenido beneficio alguno<sup>57,58</sup>, considerándose válido aún el diagnóstico clínico. Cuando el CPIS se aplica de forma prospectiva, se puede evaluar la progresión de los infiltrados pulmonares, mientras que la tinción de Gram con cultivos semicuantitativos del aspirado traqueal pueden demorarse en ocasiones hasta 48 - 72 horas. En este sentido se ha propuesto el empleo de CPIS modificado<sup>57,59,70</sup> (Anexo 1) en el que se suprime el resultado microbiológico. Esto permite que el “score” pueda realizarse diariamente para orientar el manejo clínico de la NAV. El uso de valores de CPIS modificado mayores de 6 puntos, pueden mejorar la capacidad diagnóstica.

Con esta preocupación, se publicaron varios estudios que buscaron construir un nuevo modelo para definir NAV que fuera más objetivo, permitió comparaciones y no permitió una variabilidad tan grande. Klompas et al. informaron que la prevalencia de NAV definida por criterios clínicos varió en un modelo matemático que sólo depende de la presencia de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) o de edema pulmonar<sup>71</sup>. Skrupky et al. encontraron baja concordancia entre las dos estrategias de vigilancia para NAV: una basada en criterios clínicos del Colegio Americano de Médicos del Tórax y otra basada en criterios de vigilancia de la Red Nacional de Seguridad Sanitaria<sup>72</sup>. Esta discrepancia refleja la subjetividad y la inconsistencia de los criterios de diagnóstico clásicos. En el 2011, de nuevo Klompas et al. describieron un nuevo concepto de complicaciones asociadas con MV (CAMV) y , dentro de este concepto, el foco se cambia de la etiología a la consecuencia clínica<sup>73</sup>. La causa se vuelve menos importante dado el deterioro funcional derivado de esta complicación porque el deterioro funcional es algo objetivo, definible y comparable. La definición inicial incluía la necesidad de incrementar la presión positiva al final de la expiración (PEEP) en por lo menos 2,5

cmH<sub>2</sub>O o un aumento de la FiO<sub>2</sub> de al menos el 15% que era sostenible durante al menos 2 días. El uso de CAMV en comparación con la NAV demostró que las CAMV se asoció significativamente con peores resultados clínicos, como la duración de la VM, el tiempo pasado en UCI y la mortalidad hospitalaria, mientras que los criterios clásicos de NAV no se asociaron con diferencias en la mortalidad. En el grupo con criterios clínicos de NAV, el 33% de los pacientes tenían neumonía confirmada versus el 25% en el grupo CAMV. Hayashi et al. describió que mientras que la vigilancia y la definición clásica de la NAV demandan más tiempo y trabajo, con alto riesgo de inexactitud, el uso del concepto CAMV, además de ser más objetivo y fácilmente identificable, se correlaciona con los resultados clínicos y el consumo de antibióticos de amplio espectro<sup>74</sup>.

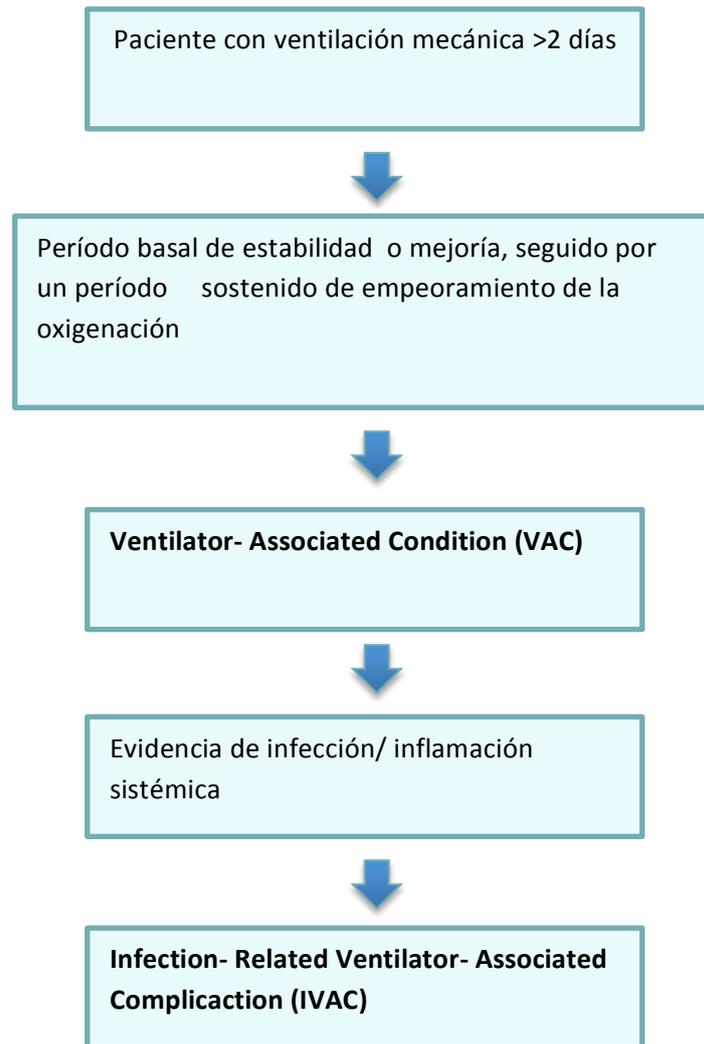
Así, en abril del año 2013 se publicaron nuevas directrices para la vigilancia de los eventos asociados a la ventilación mecánica por los Centros para el Control y la prevención de enfermedades (CDC, *Centers for Disease Control*)<sup>75</sup>. En ellas se describieron los eventos asociados a la ventilación mecánica (VAE, por sus siglas en inglés), que se identificaron mediante el uso de una combinación de criterios objetivos:

- Deterioro de la función respiratoria después de un período de estabilidad o mejoría en el ventilador: **Condición asociada a la ventilación mecánica** (VAC, *ventilator-associated condition*).
- Evidencia de infección o inflamación: **Complicación infecciosa asociada a la ventilación** (IVAC, *infection-related ventilator-associated complication*).
- Prueba de laboratorio positiva para infección respiratoria: **Neumonía asociada a la ventilación mecánica posible o probable** (*Possible or Probable VAP*).

El algoritmo derivado de lo anterior se basa en criterios objetivos, simplificados y potencialmente automáticos, que intentan identificar una amplia gama de complicaciones en pacientes adultos sometidos a ventilación mecánica. Estos son

critérios fácilmente implementables, capaces de identificar elementos que afectan la duración de la estancia hospitalaria, la morbilidad y la mortalidad de los pacientes. El algoritmo incluye la vigilancia en niveles jerárquicos (Figura 2).

**Figura 4. Evolución del paciente sometido a VM.**



Con estos nuevos conceptos, es posible identificar un gran número de pacientes con complicaciones graves de la ventilación mecánica que no son exclusivamente neumonía y, por lo tanto, pueden ser incluidos en los programas de mejora de la atención. Estas definiciones operacionales del CDC están diseñadas principalmente para la vigilancia y tienen como objetivo mejorar la vigilancia de los efectos

adversos y ayudar con la implementación de políticas generales de mejora de la atención. No deben utilizarse como criterios para la definición diagnóstica y la terapia de pacientes individuales.

De lo anterior se pueden inferir algunas ideas: La correlación entre el deterioro funcional, el uso de antimicrobianos y el resultado clínico no debe descartarse. Por lo tanto, para utilizar la ausencia de deterioro funcional y deterioro respiratorio sostenido -basado en la necesidad de aumento de PEEP (presión positiva al final de la espiración, y FiO<sub>2</sub> - en la reevaluación de pacientes con sospecha clínica de VAC después de 72 a 96 horas de tratamiento junto con biomarcadores y criterios para la resolución clínica puede ser una estrategia valiosa que permita identificar a los pacientes con un menor riesgo de resultado desfavorable y el potencial de considerar el diagnóstico alternativo y / o la suspensión del tratamiento.

A continuación repasamos los diferentes métodos de diagnóstico microbiológico descritos en la literatura:

## **Metodología para la obtención de muestras respiratorias:**

### **1. Métodos no invasivos**

**Aspirados traqueales.** Es el método más sencillo de obtener secreciones respiratorias en el paciente ventilado, aunque la técnica no está sistematizada. Los cultivos cualitativos del aspirado traqueal (AT) tienen una alta sensibilidad, ya que suelen identificar los organismos que se recuperan mediante técnicas invasivas, pero su valor predictivo positivo es sólo moderado.

Los cultivos cuantitativos tienen unos márgenes de sensibilidad y especificidad muy amplios, oscilando entre un 38 y un 100%, y un 14 y 100%, respectivamente, de acuerdo a 284 episodios analizados<sup>76-81</sup>.

Recientemente, se ha analizado de forma comparativa el impacto, en la evolución de pacientes con NAV, de la utilización de aspirados traqueales para obtener muestras respiratorias. Los resultados no son concordantes y han variado según la

utilización o no de procedimientos cuantitativos en el análisis microbiológico de las muestras respiratorias<sup>82,83,95</sup>.

## **2. Métodos invasivos con técnicas broncoscópicas.**

-Cepillado bronquial mediante catéter telescopado. Se trata de un procedimiento sencillo pero delicado y es imprescindible su correcta ejecución para poder interpretar adecuadamente los resultados. La sensibilidad de la técnica en el diagnóstico de la NAV oscila entre un 33 y un 100%. La especificidad varía entre un 50 y un 100%<sup>78,84-87,91-94</sup>.

-Lavado broncoalveolar (LBA). Permite recoger material alveolar mediante la instilación y aspiración secuencial de varias alícuotas de suero salino estéril a través del fibrobroncoscopio enclavado en la vía aérea del segmento pulmonar radiológicamente afectado. El procedimiento no está estandarizado y la cantidad de líquido que se debe instilar no está establecida, pero se considera que no debe ser inferior a 60 ml si se quieren recoger secreciones pulmonares periféricas.

La sensibilidad del LBA varía según los estudios entre el 42 y el 93%,. En cuanto a la especificidad, ésta oscila entre el 45 y el 100%<sup>84,87,88</sup>.

-Organismos intracelulares. La investigación de microorganismos intracelulares (OIC) puede ser un método útil y rápido de establecer el diagnóstico de NAV. Además, la presencia de OIC puede ser de gran ayuda a la hora de seleccionar el régimen antibiótico inicial. Los umbrales diagnósticos empleados han oscilado entre un 2 y un 25%. Sin embargo, en general se acepta que la presencia de un 5% o más de OIC en la tinción directa del espécimen de LBA es altamente sugestivo de la existencia de neumonía. La sensibilidad oscila entre un 37 y un 100%, La especificidad varía entre el 89 y el 100%<sup>89,90</sup>.

-Técnicas ciegas. Las técnicas ciegas o no broncoscópicas son menos invasivas lo que las convierte en procedimientos más baratos, con menor probabilidad de contaminación porque no han de pasar por el canal hueco del fibrobroncoscopio, y de menor riesgo. Su principal limitación es la imposibilidad de seleccionar el segmento pulmonar afectado radiológicamente, lo cual es especialmente

importante cuando los infiltrados radiológicos están localizados en los lóbulos superiores o en el pulmón izquierdo.

Existen tres métodos ciegos diferentes:

1. Aspirado bronquial ciego (ABC). Para recoger muestras bronquiales se han empleado cuatro tipos de catéteres diferentes. Cualquiera que sea el tipo que se utilice, el procedimiento consiste en enclavar el catéter en un bronquio distal y aspirar, al menos, 1-2 ml de secreciones bronquiales sin instilar suero u otra solución estéril. La sensibilidad del ABC varía según los estudios entre el 74 y el 97%. En cuanto a la especificidad oscila entre el 74 y el 100%.

2. Minilavado broncoalveolar (mini-LBA). La cantidad de líquido instilado tampoco está estandarizada y varía entre 20 y 150 ml. La sensibilidad de la técnica en el diagnóstico de la NAV oscila entre el 63 y el 100%. La especificidad varía entre el 66 y el 96%<sup>84,96-98</sup>.

3. Catéter telescopado no broncoscópico. La mayor parte de los estudios emplean un catéter telescopado estándar, aunque también se ha empleado un dispositivo especial que presenta un balón en su extremo distal para evitar la contaminación proximal. En su conjunto la sensibilidad del catéter telescopado ciego oscila entre un 58 y un 86%. Su especificidad varía de un 71,4 a un 100%<sup>98-100</sup>.

En general, estas técnicas ciegas han presentado resultados similares a las técnicas broncoscópicas, con niveles de concordancia, cuando se comparan con el cepillado bronquial con catéter telescopado realizado con fibrobroncoscopio, que oscilan entre un 73 y un 100%. Los niveles más altos de concordancia se obtienen en las afecciones bilaterales difusas y cuando la afección radiológica está ubicada preferentemente en los lóbulos inferiores.

Es importante determinar si se trata de una colonización o una infección en base a la cantidad de unidades formadora de colonias (UFC) de los microorganismos aislados; para considerar positivas las pruebas antes mencionadas se requieren al menos  $10^5$ uf/mL para el AT,  $10^4$  ufc/ml para el LBA y  $10^3$  ufc/ml para el mini-LBA<sup>101</sup>.

En las guías recientes del manejo de la NAV<sup>11</sup> se recomienda la utilización de técnicas no invasivas con recuento semicuantitativo para el diagnóstico de NAV. Para ello, se valoraron varios estudios, donde se compararon técnicas invasivas con cultivo cuantitativo con técnicas no invasivas con cultivos semicuantitativos, no encontrándose diferencias en cuanto a mortalidad a los 28 días, mortalidad global, días de estancia en UCI, duración de la ventilación mecánica o cambio en los antibióticos<sup>83,91,102-104</sup>. Incluso, en un trabajo descrito se desaconseja el uso de cultivos cuantitativos dado que puede crear un sesgo a la hora del diagnóstico en pacientes previamente tratados con antibióticos. Sin embargo, se hace mención especial a que realizando cultivos cuantitativos podría disminuirse el consumo de antibióticos, la resistencia antibiótica y los costes directos e indirectos, pero también deberían medirse los efectos adversos y los beneficios potenciales<sup>83</sup>.

## **Estado inflamatorio y papel de los biomarcadores en la NAV.**

La ventilación mecánica presenta per se una importante reacción inflamatoria sistémica cuya naturaleza e intensidad inicial dependerá de la patología que motivó el ingreso en la UCI<sup>9,11</sup>. Si además el paciente desarrolla una NAV, la llegada de microorganismos patógenos a la vía aérea inferior y al espacio alveolar aumenta aún más la respuesta inflamatoria con la intervención de reactantes de fase aguda y mediadores de la misma, cuyo objetivo es controlar la progresión de la infección y destruir a los patógenos<sup>33</sup>. Estos mediadores promueven la migración de neutrófilos, linfocitos o plaquetas con el objetivo de limitar la infección local pero también puede producirse una reacción exagerada con consecuencias sistémicas<sup>38,39,121,123</sup>.

Durante los últimos años han aparecido evidencias sobre la importancia de la respuesta inflamatoria del huésped en la evolución de la NAV. Se han detectado niveles altos de citoquinas en tejido pulmonar y sangre de pacientes con NAV grave y se ha descrito que la respuesta inflamatoria desproporcionadamente incrementada predice la ausencia de respuesta al tratamiento y un mayor riesgo de muerte<sup>41,42</sup>. Las enzimas proteolíticas de neutrófilos que incluyen: inhibidores de elastasa de neutrófilos humanos (ENH) y metaloproteínas de matriz (MMP-8 y MMP-9) se encuentran significativamente elevadas en fluidos alveolares para diagnosticar verdaderos casos de NAVM<sup>123,130</sup>.

Estudios experimentales de NAV bacteriana en animales encontraron que el aumento de citoquinas era mayor en tejido pulmonar que en sangre, sugiriendo que la producción de citoquinas puede estar compartimentalizada inicialmente<sup>39</sup>.

La administración previa de antibióticos o presencia de comorbilidades adyacentes puede influenciar en la respuesta inmune local o sistémica<sup>44</sup>.

Los signos y síntomas clínicos de infección y las pruebas diagnósticas y de laboratorio utilizadas de forma rutinaria en el diagnóstico de la sepsis (por ejemplo, recuento de leucocitos o curva térmica) carecen de seguridad diagnóstica

en los pacientes críticos y, a veces, pueden generar información errónea, como ya se ha comentado en múltiples ocasiones.

En cuanto a las infecciones respiratorias en UCI, se han intentado encontrar marcadores específicos de infección alveolar, ya sean mediadores endógenos liberados localmente por macrófagos alveolares activados por productos microbianos o productos directos de la destrucción parenquimatosa pulmonar<sup>104</sup>. Se han estudiado numerosos biomarcadores en este aspecto<sup>129</sup>: proteínas de células de Clara (CC 1)<sup>105</sup>, sTREM-1 (*soluble triggering receptor expressed in myeloid*)<sup>106-109</sup>, PCT (procalcitonina)<sup>110-118</sup>, copeptina<sup>119</sup>, PCR (proteína C reactiva)<sup>116,120</sup>, IL-1-beta, FAP-1 (factor activador del plasminógeno)<sup>122</sup>, proteína surfactante D receptor de productos finales de la glicación avanzada<sup>124</sup>, péptido natriurético proauricular midregional<sup>125</sup> y fibras de endotoxina<sup>126</sup> o elastina<sup>127</sup>.

Globalmente, los resultados de los estudios que evalúan el valor de estos biomarcadores en el diagnóstico de NAV son contradictorios. Inicialmente, se consideró que los biomarcadores -en particular PCR, PCT y sTREM-1 eran marcadores prometedores para mejorar las estrategias de diagnóstico de la NAV. En 2008, Ramírez y col. describieron la utilidad de la PCT combinada con medición de CPISm>5 para el diagnóstico de NAV, con resultados muy favorables<sup>112</sup>. Posteriormente, Bloss et al. realizaron un estudio multicéntrico en el 2011 donde se midieron diariamente los niveles de PCT durante 14 días para determinar en aquellos pacientes con neumonía severa con peor pronóstico los niveles de PCT al inicio (1.1 ng/mL) y máximos de (7.8 ng/dL). Los pacientes con niveles máximos de PCT presentaron un peor pronóstico y mayor mortalidad, independientemente del tipo de neumonía. La concentración absoluta de PCR, cerca de 8.7 mg/dL, se asocia con un riesgo del 88% de infección adquirida en la UCI<sup>128</sup>. La lactoferrina (LTF) es una proteína clave en la defensa del sistema respiratorio y del sistema inmunitario. La LTF se mide por duplicado mediante técnica de ELISA y los niveles elevados de LTF (4,000 ng/mL) han sido descritos en fluidos de LBA de pacientes con SDRA y de NAV. Una estrategia prometedora es la integración del estudio de LTF en el diagnóstico de NAVM<sup>130</sup>.

Hoy en día, a expensas de los últimos estudios realizados en el ámbito de la proteómica que parecen un nuevo avance<sup>130,132</sup>, los resultados de los estudios

sugieren que la medición de biomarcadores en el lavado broncoalveolar (BAL) parece tener un valor diagnóstico mínimo de NAV<sup>106,107,117,120,122</sup>.

A pesar de las limitaciones encontradas en los biomarcadores para el diagnóstico de la NAV, merecen la pena algunas consideraciones<sup>129,131</sup>:

- 1) Para evaluar nuevas técnicas diagnósticas se requiere un estándar de referencia y en la NAV no hay, dado que la confirmación histológica no es una referencia práctica. Así, los cultivos cuantitativos de un lavado broncoalveolar son la mejor alternativa posible<sup>132</sup>
- 2) La broncoscopia y el lavado puede estar contraindicado en algún paciente, continúan siendo dependientes del operador y requieren mucho tiempo<sup>133</sup>.
- 3) La prueba diagnóstica ideal para la NAV implicaría un análisis de sangre que fuese altamente discriminativo y fácil de llevar a cabo.
- 4) Según el tipo de estudio, de biomarcador, particular, el momento preciso para la extracción de sangre puede influir en el diagnóstico de NAV.

Con todo ello y aún sin encontrar el biomarcador “ideal” que ayude al diagnóstico de NAV, sí que ayudan en evaluar la respuesta al tratamiento e, incluso, el pronóstico de la infección. Como ya se refiere en algunos trabajos, unidos a otros signos /diagnósticos evaluados (CPISm, conjunto de biomarcadores) podrían ayudar al diagnóstico de la infección y, sobretodo, al inicio del tratamiento antibiótico para la misma.

## **Papel de los cultivos de vigilancia en la NAV.**

Los datos más recientes del registro español ENVIN-UCI muestran que la incidencia de neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) sigue siendo elevada y en muchos casos es causada por microorganismos multirresistentes (MMR). Un tratamiento antibiótico inicial inapropiado puede aumentar la mortalidad, la duración de la ventilación mecánica y de la estancia en la UCI de los pacientes con NAV. En muchos casos estos pacientes tienen colonización respiratoria previa por los mismos microorganismos, por lo que la práctica de cultivos de vigilancia (CV) se ha propuesto como un método para conocer con antelación los microorganismos que colonizan la vía aérea inferior de los pacientes con riesgo de presentar NAV, lo que permitiría iniciar un tratamiento antibiótico empírico dirigido a dichos microorganismos y mejorar así la antibioterapia inicial<sup>134-154</sup>.

Sin embargo, los resultados no son homogéneos y la tasa de concordancia entre los resultados de CV y la etiología de la NAV varía según los mismos entre el 35 al 90%<sup>152</sup>.

Los trabajos iniciales tenían como objetivo comprobar la concordancia entre los CV y la etiología de la NAV una vez diagnosticada ésta pero la metodología utilizada probablemente no era la óptima<sup>152</sup>. De hecho, el resultado de los mismos no apoyaba el uso rutinario de los CV. Otros estudios se realizaron de forma retrospectiva sin protocolizar el uso de los CV<sup>152</sup>. En cuanto a trabajos que sí resultaron a favor del uso de los CV se encuentran los referentes a los MMR, a pesar incluso de tamaños muestrales pequeños<sup>137,151</sup>. Por ello, algunos autores han propugnado el uso de CV sólo en aquellas UCIs con una alta prevalencia de MMR<sup>154</sup>.

Mayor interés tiene la potencial aplicación de los CV en la elección del tratamiento antibiótico empírico, aunque esta utilidad aún no ha sido analizada en un ensayo clínico aleatorizado pero sí ha sido evaluada en tres trabajos, dos de ellos prospectivos. En todos ellos los autores comprobaron que la elección del tratamiento antibiótico en función del resultado de los CV previos hubiera

supuesto un porcentaje de acierto superior al obtenido siguiendo la política antibiótica habitual del centro<sup>148-150</sup>.

La heterogeneidad de los trabajos realizados sobre CV junto a la escasez de datos no permite, por el momento, recomendar su uso generalizado. Por otra parte, existen dos elementos que deben ser considerados: en primer lugar, la realización sistemática de CV a todos los pacientes sometidos a ventilación mecánica debe evaluarse desde el punto de vista de la eficiencia. En segundo lugar, la existencia de aislamientos microbiológicos en muestras respiratorias, aún sin correlato clínico, podría inducir al sobreuso de antibióticos por parte del personal asistencial.

## **Prevención.**

El impacto de las NAV en la morbilidad y mortalidad, y su coste económico añadido, hacen de las estrategias de prevención un componente importante en el manejo de los pacientes ventilados en las unidades de cuidados intensivos

En este ámbito se han descrito varias medidas según la literatura:

- **Medidas “clásicas” de higiene hospitalaria:** que aspiran a reducir el riesgo de aparición de toda infección nosocomial y limitar la transmisión cruzada. Ante todo se trata de la higiene de manos, uso racional de guantes y batas, y las posibles medidas de aislamiento en la presencia de microorganismos multirresistentes (MMR) y de los fenómenos epidémicos<sup>156-158</sup>.
- **Medidas específicamente dedicadas a la prevención de la NAV,** con la reducción de la colonización orofaríngea o del inóculo que llegará al tracto respiratorio inferior: son muy numerosas, más o menos bien evaluadas y más o menos costosas, utilizadas solas o en conjunto (*bundles*).

Varios autores han descrito una disminución de la incidencia de la NAV del 44.5 al 59% aplicando la *Ventilator Bundle*, que es un grupo de intervenciones sencillas que se aplican conjuntamente, así como una reducción de los días de VM y los de estancia en la UCI y el hospital<sup>159-161</sup>, con el objetivo de llegar a “cero NAV”. Excluyendo los sesgos y los aspectos relacionados con la dificultad en el diagnóstico que pueden conducir a definiciones subjetivas, este objetivo no ha sido aún alcanzado en ningún lugar.

Blot et al.<sup>162</sup>, en el estudio EVIDENCE, realizaron un cuestionario sobre el conocimiento de las guías de prevención de la NAV entre profesionales de enfermería. Los encuestados obtuvieron una puntuación global del 41,2% de respuestas correctas. El mismo colectivo fue evaluado por Ricart et al.<sup>164</sup> y se notificó un incumplimiento de las guías en un 22.3%. Entre las razones destacaron la no disponibilidad de recursos, el malestar del paciente, el desacuerdo con los resultados de los ensayos, el miedo a los efectos adversos y el coste.

En cuanto al personal médico, diferentes estudios comunicaron un incumplimiento de las guías no farmacológicas de un 19.6%, y las causas más comunes fueron el desacuerdo con los resultados de los ensayos , el hecho de no disponer de los recursos y el coste<sup>163,165,166</sup>.

Las medidas de prevención, con su evaluación y aplicación permanecen en una posición esencial en el desarrollo de una NAV. La mayoría de las prácticas preventivas van encaminadas a la reducción del volumen de secreciones orofaríngeas que llegarán al tracto respiratorio inferior.

Se acostumbra a diferenciarlas en farmacológicas y no farmacológicas.

### **Medidas farmacológicas.**

- Descontaminación digestiva selectiva (DDS). Esta medida consiste en aplicación orofaríngea de antibióticos en asociación a antibioticoterapia sistémica de corta duración. Su uso ha sido objeto de varias décadas de debates contradictorios que no conciernen sólo a la NAV<sup>167,169</sup>. Más de diez metaanálisis realizados mostraron una modesta ventaja en términos de mortalidad y una disminución de las infecciones sistémicas, aunque también afloró un riesgo real de desarrollo de resistencia antibiótica a largo plazo, si bien este último no ha sido establecido en cuanto a la duración de la terapia en los estudios clínicos realizados. Además, los análisis coste-beneficio tampoco son claros y poco convincentes. Las modalidades precisas de la DDS no están bien establecidas ni estandarizadas y varían según los equipos.

- Clorhexidina oral. Esta forma de descontaminación se puso a prueba, sobretodo, en el postoperatorio de cirugía cardíaca<sup>170</sup>. Posteriormente, los metaanálisis realizados sugieren una ventaja en la incidencia de la NAV pero sin beneficio sobre la morbimortalidad<sup>171,172</sup>. Sin modos de administración homogéneos, los mejores efectos se obtienen con la clorhexidina al 2%.

- Profilaxis de la úlcera de estrés. Los anti-H2, inhibidores de la bomba de protones (IBP) y el sucralfato son medicamentos de uso rutinario en las UCIs, si bien es sabido que los anti-H2 y los IBP aumentan el pH gástrico y favorecen así la multiplicación de las bacterias en el tracto digestivo, con aumento de la colonización orofaríngea, traqueobronquial y contribuyendo a la aparición de la NAV<sup>173</sup>. El sucralfato no tiene estos efectos pero tiene una eficacia menor en cuanto a la prevención de hemorragias<sup>174</sup>. La indicación de una profilaxis farmacológica debe individualizarse y, probablemente, sólo debe aplicarse a población de alto riesgo de úlceras y complicaciones hemorrágicas.

- Ajustar la sedación, la inmunodepresión y los antibióticos. La aspiración de secreciones contaminadas constituye otro importante factor etiopatogénico de la neumonía, especialmente en los pacientes en coma o con alteración del nivel de conciencia<sup>175,176</sup>. Por tanto, la sedación de los pacientes debe ajustarse para cada caso concreto, por ejemplo, utilizando una escala de sedación y limitándola estrictamente a los días necesarios.

Los agentes inmunodepresores, como los glucocorticoides y los citotóxicos, alteran los mecanismos de defensa inmunológica, y la inmunodepresión se ha identificado como un factor de riesgo para la neumonía nosocomial<sup>177</sup>. Los fármacos inmunodepresores deben evitarse cuando sea posible y, cuando sean necesarios, se debe administrar la mínima dosis posible, y el tratamiento debe revisarse regularmente y ser suspendido lo antes posible.

El tratamiento antibiótico previo es un factor de riesgo para la neumonía nosocomial por la selección de MMR que requieren tratamientos más potentes<sup>178</sup>. Es importante usar racionalmente los antibióticos, restringiendo el uso inapropiado.

Otras:

- Control glucémico estricto<sup>179</sup>.
- Limitación de las transfusiones sanguíneas<sup>180</sup>.
- Utilización de antibioticoterapia de muy corta duración (24h) en profilaxis quirúrgica.

- Política de vacunación contra la influenza y el neumococo, respetando los planes políticos nacionales, sobretodo en ancianos e institucionalizados<sup>181</sup>.

### **Medidas no farmacológicas.**

Son las primeras medidas, las más importantes y eficaces, debiendo formar parte primordial en el cuidado de los pacientes ventilados.

1. Dotación adecuada de personal en la UCI<sup>182-184</sup>.
2. Evitar los traslados intrahospitalarios innecesarios. Al menos dos estudios describen que, de los pacientes que tuvieron como mínimo un traslado fuera de la UCI, el 24-26% presentó una NAV, mientras que en los no trasladados, ésta ocurrió en un 4-10% ( $p= 0.001$ )<sup>185,186</sup>.

Se recomienda que, si es necesario su traslado, se pare la nutrición enteral al menos 4h antes, evitar el desplazamiento de condensaciones hacia la vía aérea inferior al manipular las tubularuras y, si no existe contraindicación, se traslade al paciente en posición semisentada.

3. Uso de ventilación mecánica no invasiva. Está indicada, previa VM invasiva, en pacientes con exacerbación aguda de una enfermedad pulmonar crónica o insuficiencia respiratoria hipoxémica y para algunos pacientes inmunodeprimidos que presentan insuficiencia respiratoria, infiltrados pulmonares y fiebre<sup>9,11,187,188</sup>.

4. Desconexión temprana de la ventilación mecánica. La interrupción diaria de la sedación y seguimiento de un protocolo de extubación temprana han demostrado acortar el tiempo de VM, con lo que se reduce la NAV y disminuyen los costes<sup>184,189-194</sup>.

5. Prevención de la formación de biopelícula. En 1986 Sottile et al. describieron la presencia de una biopelícula compuesta por un agregado de bacterias formado en el interior del tubo endotraqueal que protege a los organismos de la acción de los antibióticos y de las defensas del paciente<sup>195</sup>. Feldman et al. estudiaron la

colonización de los tubos endotraqueales de pacientes con VM y encontraron que todos los tubos tenían una biocapa en el tercio distal,<sup>196</sup> y Adair et al.<sup>197</sup> investigaron la resistencia antibiótica de la biopelícula del tubo endotraqueal y los organismos pulmonares en la NAV, y concluyeron que el 70% de los pacientes con NAV tenía los mismos organismos en la biopelícula del tubo y en las secreciones traqueales. Resultados similares obtuvieron Gil-Perotin et. al, relacionando la presencia de biopelícula en el tubo endotraqueal a pesar de tratamiento antibiótico correcto, con el fallo en la respuesta de la NAV y con el *relapse* de la misma<sup>198</sup>.

Otra estrategia consiste en evitar o reducir la formación de la biopelícula, para lo cual se han diseñado tubos endotraqueales recubiertos de plata<sup>199</sup>. La plata previene la formación de la biocapa, tiene actividad bactericida, reduce la carga bacteriana y disminuye la inflamación.

6. Drenaje de secreciones subglóticas. Dado que uno de los mecanismos principales para el desarrollo de una NAV es la colonización bacteriana de la orofaringe y la aspiración de secreciones subglóticas y que, a pesar del neumotaponamiento puede existir esta aspiración, es lógico pensar que la aspiración continua de las secreciones puede contribuir a la disminución de la NAV<sup>200,201</sup>. Al menos 5 ensayos clínicos controlados y un metaanálisis demostraron una disminución de la incidencia de la NAV en pacientes portadores de tubos con aspiración subglótica, sobretodo tempranas, pero no una disminución de la mortalidad, estancia en UCI ni tiempo de VM<sup>202-205</sup>. Bouza et al. también objetivaron una menor incidencia de NAV y que esta medida disminuyó el uso de antibióticos en pacientes operados de cirugía cardíaca comparando la aspiración convencional con aspiración subglótica continua<sup>207</sup>. Como efecto adverso, en un estudio se refiere un aumento del riesgo de lesión traqueal en la zona de succión al utilizar la aspiración continua<sup>208</sup>.

7. Control de la presión del neumotaponamiento. A pesar de un control automático de la presión del balón, se ha comprobado que existe paso de secreciones a la vía aérea inferior. Según la literatura, se recomienda mantener una presión del balón de neumotaponamiento entre 20 y 30 cmH<sub>2</sub>O ya que por encima de 30cmH<sub>2</sub>O puede existir riesgo de lesión traqueal<sup>24,201,208-212</sup>. Más recientemente, Lorente L et al. (88) comprobaron una clara reducción de la NAV (7,9 vs. 22%; p=0,001) mediante el uso de tubos endotraqueales en los que se combinaba un

neumotaponamiento de poliuretano y un mecanismo para la aspiración continua de las secreciones subglóticas<sup>213</sup>.

8. Evitar cambios o manipulaciones en las tubuladuras del respirador. Se deben implementar procedimientos adecuados para drenar las condensaciones y evitar que el personal sanitario facilite su desplazamiento hacia la vía aérea inferior con los movimientos del paciente o de las tubuladuras. Asimismo, se recomienda cambiarlas cuando se encuentren visualmente contaminadas de sangre, vómito o secreciones purulentas<sup>9,11,215-218</sup>.

Con respecto a los humidificadores de agua caliente y a los intercambiadores de calor y humedad, se considera que estos últimos pueden reducir la acumulación de condensaciones y la colonización de las tubuladuras, pero no se ha asociado a una disminución de la incidencia de NAV<sup>215,217,218</sup>.

9. Posición de semisedestación. Se recomienda la semisedestación especialmente en pacientes que reciben nutrición enteral, debido al bajo coste que esta intervención requiere, fácil aplicación y establecida eficacia. Al menos 3 estudios demostraron que el reflujo gástrico y posterior aspiración en los pacientes con VM y nutrición enteral podrían evitarse con la sedestación<sup>229-221</sup>; además, se observó una tendencia a disminuir la tasa de mortalidad cuando se comparó con la posición supina neutra<sup>222</sup>.

10. Camas cinéticas. Se preveía que la rotación continua de pacientes confinados a una cama en UCI podría disminuir las complicaciones pulmonares. Sin embargo, esto sólo se demostró en pacientes postquirúrgicos objetivándose a su vez que tienen un coste más elevado, existe la posibilidad de desconexión accidental de catéteres venosos y dificulta el control de las zonas de presión<sup>223-225</sup>.

11. Nutrición enteral. La desnutrición en el paciente crítico se asocia a un deterioro del sistema inmunitario, disfunción del impulso respiratorio y debilidad muscular, conllevando una mayor dependencia del respirador y aumento de la morbimortalidad, por ende, de la estancia hospitalaria. El soporte nutricional se considera un componente fundamental integral de lo que debe ser el tratamiento óptimo del paciente en UCI<sup>225,226</sup>. Sin embargo, en una revisión sistemática que comparó la nutrición enteral con la parenteral en pacientes críticos con respecto a

su evolución, no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad pero sí hubo un aumento de complicaciones infecciosas tales como NAV, neumonitis aspirativa, infecciones urinarias, bacteriemias, abscesos intraabdominales y sepsis asociada a catéter, además de un aumento en los costes<sup>227-229</sup>.



## HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

---



## **HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**

### **Hipótesis:**

1. La colonización bacteriana pulmonar del paciente crítico sometido a ventilación mecánica es un hecho frecuente. El uso de cultivos de vigilancia (CV) permitirían predecir la etiología de una ulterior NAV y por tanto, aumentar el porcentaje de tratamiento adecuado inicial. El uso de CV estaría especialmente indicado en un entorno con una alta prevalencia de microorganismos multirresistentes (MMR).
2. La monitorización clínica, microbiológica, radiológica y el estudio de la cinética de los biomarcadores en pacientes sometidos a ventilación mecánica desde el inicio de la misma hasta el desarrollo de NAV, cuando lo hubiese, permitiría caracterizar el proceso madurativo de la NAV, con la hipótesis de que la misma puede desarrollarse de dos formas distintas (NAV gradual y NAV no gradual), e iniciar un tratamiento antibiótico empírico más precoz y eficaz.

### **Objetivos:**

1. Conocer la incidencia y caracterizar la infección pulmonar en el paciente sometido a ventilación mecánica.
2. Analizar el proceso de colonización de los pacientes sometidos a ventilación mecánica en dos entornos epidemiológicos completamente distintos, primero en un entorno con elevada incidencia (endemia) de microorganismos multirresistentes (MMR) y segundo, en un entorno sin problemas de endemia o brote por MMR.
3. Comprobar la utilidad de los cultivos de vigilancia (CV) para la identificación por fenotipo de la etiología de la neumonía asociada a la ventilación mecánica en ambos entornos.
4. Comprobar el porcentaje de tratamientos empíricos adecuados potencialmente alcanzados con la aplicación de los resultados de los CV en

comparación con los obtenidos siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas (ATS/IDSA).

5. Comparar el objetivo anterior en función de los dos entornos epidemiológicos.
6. Analizar el proceso de maduración de la NAV mediante la monitorización clínica, microbiológica, radiológica y el estudio de la cinética de los biomarcadores en el paciente sometido a ventilación mecánica.
7. Establecer la existencia de dos formas de desarrollo de la NAV en función del proceso de maduración: NAV gradual (síntomas y signos progresivos de NAV desde el período pre-NAV) y NAV no gradual (síntomas y signos claros de NAV el día del diagnóstico), con diferencias clínicas, microbiológicas, analíticas y pronósticas.
8. Comprobar la potencial aplicación de las diferencias establecidas entre ambas formas de desarrollo de NAV para iniciar un tratamiento antibiótico empírico más precoz y eficaz.

# ARTÍCULO 1





## ARTÍCULO 1

### **“Impact of microbial ecology on accuracy of surveillance cultures to predict multidrug resistant microorganisms causing ventilator associated pneumonia”**

Cristina Lopez-Ferraz, Paula Ramirez, Monica Gordon , Veronica Marti, Sara Gil-Perotin , Eva Gonzalez , Esther Villarreal, Francisco Alvarez-Lerma, Rosario Menendez, Juan Bonastre, Antoni Torres.

Journal of Infection (2014) 69, 333e340.

#### **RESUMEN.**

**Introducción:** La neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) es una de las infecciones nosocomiales más frecuentes en la unidad de cuidados intensivos. El tratamiento antibiótico empírico adecuado parece ser un factor determinante en su evolución clínica y los esfuerzos encaminados a aumentar la velocidad de tratamiento empírico apropiado inicial podría mejorar el resultado de pacientes en estado crítico. El objetivo de este trabajo fue evaluar la exactitud de los cultivos de vigilancia en la predicción de un ulterior desarrollo de NAV, en dos períodos y contextos con una epidemiología microbiológica diferente (alta y baja prevalencia de microorganismos multirresistentes), dentro de un mismo Departamento médico.

**Métodos:** Estudio prospectivo observacional de cohortes. Se evaluaron pacientes sometidos a ventilación mecánica de forma consecutiva y se incluyeron en el estudio los que desarrollaron NAV, en dos contextos epidemiológicos diferentes. Se comparó la utilidad de los cultivos de vigilancia en la predicción microbiológica de la NAV en ambos.

**Resultados:** Se examinaron 440 pacientes que recibieron ventilación mecánica durante los dos períodos del estudio, de forma consecutiva (273 en el primer período y 167 en el segundo) y se incluyeron en el estudio los que desarrollaron NAV. Se analizaron 71 pacientes con NAV (16%: 50 en el primer período(18%) y 21 en el segundo (12.5%). Los cultivos de vigilancia predijeron la etiología de la NAV en el 80% de los casos (80% en el primer período y 81% en el segundo) (p=

0.744). La tasa de tratamiento antibiótico empírico apropiado fue más alta en el período 2 (76% vs, 52%,  $p=0.031$ ). Guiados por los cultivos de vigilancia, se habría logrado aumentar el tratamiento antibiótico empírico adecuado en el período de mayor prevalencia de microorganismos multirresistentes (28% vs.5%,  $p= 0.024$ ).

**Conclusiones:** Los cultivos de vigilancia fueron capaces de predecir la etiología de una NAV posterior en el 80% de los casos, siendo la concordancia microbiológica aproximadamente del 80% en ambos entornos (con alta y baja prevalencia de microorganismos multirresistentes). Sin embargo, el beneficio potencial de los cultivos de vigilancia para aumentar la probabilidad de tratamiento antibiótico empírico apropiado inicial fue sólo en el período de mayor prevalencia de MMR.



ELSEVIER

**BIAA**  
 British Infection Association

[www.elsevierhealth.com/journals/jinf](http://www.elsevierhealth.com/journals/jinf)


# Impact of microbial ecology on accuracy of surveillance cultures to predict multidrug resistant microorganisms causing ventilator-associated pneumonia

Cristina Lopez-Ferraz<sup>a</sup>, Paula Ramírez<sup>a,b,\*</sup>, Monica Gordon<sup>a</sup>,  
 Veronica Marti<sup>a</sup>, Sara Gil-Perotin<sup>a</sup>, Eva Gonzalez<sup>c</sup>,  
 Esther Villarreal<sup>a</sup>, Francisco Alvarez-Lerma<sup>d</sup>,  
 Rosario Menendez<sup>b,e</sup>, Juan Bonastre<sup>a</sup>, Antoni Torres<sup>b,f</sup>

<sup>a</sup>Intensive Care Medicine, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, Spain

<sup>b</sup>Centro de Investigación Biomedica En Red-Enfermedades Respiratorias (CibeRes, CB06/06/0028), Instituto de Salud Carlos III, Spain

<sup>c</sup>Department of Microbiology, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, Spain

<sup>d</sup>Intensive Care Medicine, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

<sup>e</sup>Department of Pneumology, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, Spain

<sup>f</sup>Department of Pneumology, Hospital Clinic, Barcelona, Spain

Accepted 19 May 2014

Available online 28 May 2014

## KEYWORDS

Ventilator-associated pneumonia;  
 Surveillance cultures;  
 Multidrug resistant microorganism;  
 Appropriate treatment;  
 Acinetobacter

**Summary** *Objectives:* The objective of this study was to assess surveillance cultures (SC) prediction accuracy in two periods and settings of the same Department with a different microbiological epidemiology (high and low prevalence of multi-drug resistant microorganisms (MDRM)).

*Methods:* Prospective and observational study. SC were obtained twice a week in consecutive mechanically ventilated patients. Patients fulfilling VAP criteria were analyzed.

*Results:* 440 patients were followed up, 71 patients had VAP (50 in period I and 21 in period II). MDRM causing VAP were more prevalent in the first period (48% vs. 19%;  $p = 0.033$ ). The rate of

*Abbreviation:* APACHE-II, acute physiology and chronic health evaluation score-II; BAL, bronchial-alveolar lavage; CfU, colony forming unit; CPIS, simplified clinical pulmonary infectious score; ESBL, extended spectrum  $\beta$ -lactamase; ETA, quantitative endotracheal aspirate; GCS, glasgow coma scale; ICU, intensive care unit; MDR, multidrug resistant; MDRM, multi-drug resistant microorganisms; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; NQ-SC, non-quantitative surveillance culture; Q-SC, quantitative surveillance culture; SC, surveillance cultures; SOFA, sepsis-related organ failure assessment score; VAP, ventilator-associated pneumonia.

\* Corresponding author. Department of Intensive Care Medicine, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, BulevarSur s/n, 46026 Valencia, Spain. Tel.: +34 619031958.

E-mail address: [ramirez\\_pau@gva.es](mailto:ramirez_pau@gva.es) (P. Ramírez).

*baumannii*;  
*Pseudomonas*  
*aeruginosa*

empirical appropriate treatment in period I was lower than in period II (52% vs. 76%;  $p = 0.031$ ). SC prediction accuracy was similar in the two periods (80% vs. 81%;  $p = 0.744$ ). However, if antibiotic treatment had been guided by SC, the percentage of appropriate treatment would have increased by 28% in the first period but only by 5% in the second;  $p = 0.024$ . **Conclusions:** SC were able to predict VAP etiology in 80% of cases regardless the prevalence of MDRM. However, the potential benefit of SC in terms of appropriate empirical treatment could be only observed when MDRM were prevalent.

© 2014 The British Infection Association. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

## Introduction

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is one of the most frequent nosocomial infections in the intensive care unit (ICU).<sup>1</sup> Although its attributable mortality remains controversial, appropriate empirical antibiotic treatment seems to be a determining factor in clinical outcome.<sup>2–5</sup> Therefore, efforts aimed at increasing the rate of appropriate initial antibiotic treatment could improve the outcome of critically ill patients.

In this regards, several investigations have assessed the usefulness of routine surveillance cultures (SC) to predict VAP etiology and therefore to guide initial antibiotic management.<sup>6–23</sup> However, results are not homogeneous and concordance rate between SC results and VAP etiology varies from 35% to 90%.<sup>25</sup> A detailed analysis of the reports shows an important methodological variability.<sup>25</sup> Some studies are retrospective and consequently the performance of SC is neither constant nor periodically fixed.<sup>20</sup> Moreover in the prospective studies sampling frequency varied from 1 per week to 3 per week.<sup>7,11</sup> However, the most important confounder factor seems to be the prevalence of multidrug resistant microorganisms (MDRM) in the studied ICU. The percentage of predicted etiology appears to be higher in those cases of VAP caused by MDRM.<sup>9,23</sup> But actually, what is really important regarding MDRM is the opportunity to guide antibiotic treatment beyond the standard treatment recommended in clinical guidelines. Thereby some authors have advocated using SC only in those ICUs with a high prevalence of MDRM.<sup>26</sup> However, nowadays no prospective study has corroborated this proposal.

Our initial clinical setting was an ICU with a high prevalence of MDR *Acinetobacter baumannii* and MDR *Pseudomonas aeruginosa*, but after moving to a new hospital we changed our microbial epidemiology to a more varied and antibiotic susceptible flora without a MDR problem. Therefore, in this study we could assess the accuracy of SC in two different microbiological settings of the same ICU Department (with the same staff and clinical practices) that moved to a new hospital. Our aim was to investigate the usefulness of SC depending on the prevalence of MDRM.

## Methods

The study was performed in the medical ICU of Hospital Universitario y Politécnico la Fe, a 900-bed referral hospital in the Valencia metropolitan area. The first study period (Period I) (Apr 2009 to Oct 2011; 18 months) was carried out in a 20-bed ICU with an uncontrolled endemic situation. The second study period (Period II) (Nov 2011 to May

2013; 18 months) was carried out in a 24-bed ICU in a brand new hospital. In the new hospital infection control measures were implemented to detect and isolate patients colonized by MDR microorganisms; cross-transmission was diminished by means of an educational intervention. Consequently we achieved a decrease in MDR microorganisms prevalence; *A. baumannii* colonization pressure (colonized patients/patients admitted to the ICU for at least 48h) fall from 40% to <10%. This study was approved by our institutional ethics board and, in accordance with Spanish law, no informed consent was mandatory.

## Study design and population

Consecutive patients receiving invasive mechanical ventilation for more than 48h hours were prospectively followed. SC were obtained twice a week until VAP diagnosis or extubation. SC consisted on non-quantitative endotracheal aspirates (ETAs). The bacterial identification and antibiotic susceptibility tests were performed using standard methods. Only the SC closest to VAP was used to assess SC prediction accuracy.

Patients fulfilling VAP criteria were finally analyzed. Only first VAP episode was included.

## Airway colonization

Respiratory tract colonization was defined as a surveillance culture yielding a microorganism in the absence of clinical criteria for VAP.<sup>8</sup>

## Diagnosis of VAP

VAP suspicion was established if patients had a new or progressive pulmonary infiltrate on chest x-ray together with two of the following criteria: temperature greater than 38 °C, leukocyte count greater than 12,000/mm<sup>3</sup> or lower than 4000/mm<sup>3</sup>, or purulent respiratory secretions.<sup>27</sup>

VAP confirmation was defined by the quantitative culture of bronchial-alveolar lavage (BAL) with  $\geq 10^4$  colony forming units (cfu) per milliliter or mini bronchial-alveolar lavage (miniBAL) with  $\geq 10^5$  cfu/ml.<sup>27,28</sup> Those episodes identified in the first 4 day of intubation were considered early-onset VAP (>4 days of mechanical ventilation were late-onset VAP).<sup>27</sup>

## Data collection protocol

The following data were collected on study inclusion: age, sex, comorbidities, severity scores prior to intubation,

including the Glasgow Coma Scale (GCS), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score-II (APACHE-II),<sup>29</sup> Sepsis-related Organ Failure Assessment Score (SOFA),<sup>30</sup> simplified Clinical Pulmonary Infectious Score (CPIS),<sup>31</sup> the causes of initiation of mechanical ventilation, the use of antibiotics and the causative organisms.

### Multidrug resistant pathogens

The following pathogens were considered as MDR: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, extended spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) producing *Enterobacteriaceae*, MDR non-fermenting organisms such as *A. baumannii* and *Stenotrophomonas maltophilia*, and *P. aeruginosa* according to an international expert consensus.<sup>9</sup>

### Antimicrobial treatment

Empiric antimicrobial treatment was considered appropriate if it included at least one antimicrobial drug with *in vitro* activity against the causative pathogens.<sup>4,5</sup>

Antimicrobial therapy was initiated by the attending physician according to the 2005 ATS guidelines for nosocomial pneumonia<sup>29</sup> (as is established in the internal protocol of our Department); colistin or vancomycin/linezolid use depended on clinical suspicion of the existence of a MDRM.

### VAP outcome

#### Clinical response

The definition of treatment failure included at least one of the following responses, 72 h upon initiation of treatment: (a) failure to improve the PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio; (b) persistence of fever (>38 °C) or hypothermia (<35 °C) and purulent respiratory secretions; (c) worsening of pulmonary infiltrates (>50%); (d) occurrence of septic shock or multiple organ dysfunction not present at onset of pneumonia. **Microbiological response:** was defined as the eradication or the decrease of the number of bacteria below 10<sup>3</sup> cfu/ml in BAL after 72h of antibiotic treatment.<sup>32</sup>

#### Relapse

occurrence at least 72 h after clinical resolution of the first VAP and the following criteria: (a) positive bronchoscope quantitative culture for previously isolated microorganism; (b) evidence for a new infiltrate on the chest X-ray; (c) two of the following: fever >38 °C; white blood cell (WBC) count >10,000/mm<sup>3</sup>; or purulent respiratory secretions; and (d) absence of evidence of a new extra pulmonary source of infection.<sup>33</sup>

### Statistical analysis

Data are reported as means  $\pm$  SD or percentages for comparisons between the two studied periods. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values were determined for different groups. The chi-square test or Fisher exact test was used to compare groups. A value of  $p < 0.05$  was considered to be statistically significant.

## Results

440 mechanically ventilated patients were followed during the study (273 (62%) in the first period and 167 (38%) in the second one). Seventy-one VAP patients were analyzed (overall VAP incidence 16%: 50 in the first period (VAP incidence 18%) and 21 in the second (VAP incidence 12.5%)) (Fig. 1). The main characteristics were very similar between the two periods except for APACHE II Score, which was higher in Period II (Table 1).

### Surveillance cultures

Previous to pneumonia SC showed airway colonization in 90% of the patients (in one or more samples); 92% (n 46) in the first period and 86% in the second (n 18); ( $p = 0.288$ ).

Overall the elapsed time between intubation and first airway colonization was  $4.8 \pm 6$  days. This period was almost three days lower in Period II compared to Period I (2.6 vs. 5.7 days;  $p = 0.045$ ). The mean number of SC performed in each patient was  $3 \pm 2$  samples. This was not different when comparing the two periods.

Overall the most prevalent microorganisms in SC were *A. baumannii* (22%) and *P. aeruginosa* (9%). The major dissimilarity between the two periods was in the prevalence of *Acinetobacter baumannii* (24 (48%) in Period I vs. 2 (19%) in period 2;  $p = 0.078$ ) (see Table 2).

### Ventilator-associated pneumonia

VAP characteristics are depicted in Table 3. Most of the episodes were late onset VAP (70% late vs. 30% early). Except for the score in the CPIS scale we didn't find any statistical difference in the manner of presentation of VAP in the two periods. VAP etiology was markedly different ( $p = 0.014$ ) with a higher prevalence of MDRM in the first period study (48% (n 24) vs 19% (n 4);  $p = 0.033$ ) mainly due to MDR *A. baumannii* VAP. A statistically difference was shown only for *A. baumannii* VAP (n: 22 (44%) in Period I vs. n: 2 (10%) in Period II;  $p = 0.006$ ) and for *Enterobacteriaceae*

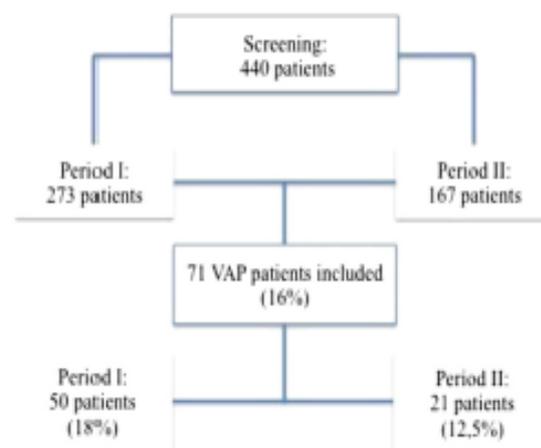


Figure 1 Inclusion algorithm.

**Table 1** Clinical characteristics of included patients at admission, comparing Period I and Period II.

	Global (n 71)	Period I (n 50)	Period II (n 21)	P
Age	60 ± 15	59 ± 15	63 ± 15	0.287
Sex, male	34(48)	29(58)	5(24)	0.146
Smoking	29(41)	22(44)	7(33)	0.404
APACHE II at admission	24 ± 8	22 ± 7	28 ± 8	0.005
SOFA at admission	10 ± 3	10 ± 3	9.9 ± 3	0.790
Immunosuppression	22(31)	15(30)	7(33)	0.782
COPD <sup>a</sup>	11(15)	8(16)	3(14)	0.808
Diabetes mellitus	17(24)	12(24)	5(24)	0.986
Chronic renal failure	8(11)	4(8)	4(19)	0.179
Chronic cardiac failure	3(4)	1(2)	2(9)	0.654
Reason for MV <sup>b</sup>				0.305
Respiratory failure	30(42)	24(48)	6(29)	
Cardiac failure	12(17)	8(16)	4(19)	
Coma	29(41)	18(36)	11(52)	
Tracheostomy	30(42)	21(42)	9(42)	0.819
Duration of MV <sup>b</sup>	16 ± 11	14.7 ± 9.6	18 ± 16	0.134
ICU LOS <sup>c</sup>	22 ± 16	22 ± 15	22 ± 17	0.938
30-days mortality	28(39)	23(46)	5(24)	0.081

Results are expressed as mean (±SD) for continuous variables and number (%) for categorical variables.

<sup>a</sup> COPD: chronic obstructive pulmonary disease.

<sup>b</sup> MV: mechanical ventilation.

<sup>c</sup> LOS: length of stay.

VAP (n: 5 (10%) in Period I vs. n: 8 (38%) in Period II;  $p = 0.005$ ).

Empiric antibiotic treatment for VAP was considered appropriate in 59% of the cases (Table 5). The rate of appropriate treatment achieved in Period II was higher than in Period I (76% (n 16) vs. 52% (n 26);  $p = 0.031$ ). The microorganisms more frequently involved in inappropriate antibiotic treatment were MDR *A. baumannii* (17 cases (15 in Period I and 2 in Period II); 56% of all *A. baumannii* VAP) and *P. aeruginosa* (8 cases (7 in Period I and 1 in Period

II); 40% of all *P. aeruginosa* VAP). Other microorganisms were ESBL *Enterobacteriaceae* (2 cases in Period II), *Aspergillus* spp. (1 case in Period I) and methicillin-resistant *S. aureus* (1 case in Period I).

Clinical and microbiological responses after 72h of antibiotic treatment were achieved in a higher percentage during Period II, although the difference was only significant for microbiological response (64% (n: 9) in Period II vs. 39% (n: 19) in Period I;  $p = 0.007$ ). In accordance with this, relapse was more common in Period I (14% (n: 7) vs. 5% (n: 1);  $p = 0.005$ ).

**Table 2** Surveillance cultures, comparing Period I and Period II.

	Global (n 71)	Period I (n 50)	Period II (n 21)	p
Airway colonization	64 (90)	46 (92)	18 (86)	0.288
Days between EOT <sup>a</sup> and airway colonization	4.76 ± 6	5.68 ± 6.7	2.57 ± 2.4	0.045
Number of SC <sup>b</sup> per patient	3.49 ± 2	3.22 ± 0.2	4.14 ± 0.3	0.068
Microorganisms in SC <sup>b</sup> , n				0.069
<i>A. baumannii</i>	16 (22)	14 (28)	2 (9)	
<i>P. aeruginosa</i>	10 (14)	6 (12)	4 (18)	
<i>Klebsiella</i> spp.	6 (8)	2 (4)	4 (18)	
Other <i>Enterobacteriaceae</i>	8 (11)	4 (8)	4 (18)	
<i>H. influenzae</i>	4 (6)	1 (2)	3 (14)	
<i>S. aureus</i>	8 (11)	5 (10)	3 (14)	
Other Gram positive cocci	6 (8)	6 (12)	—	
<i>Candida</i> spp and <i>Aspergillus</i> spp	8 (11)	7 (14)	1 (5)	

Results are expressed as mean (±SD) for continuous variables and number (%) for categorical variables.

<sup>a</sup> EOT: endotracheal intubation.

<sup>b</sup> SC: surveillance cultures.

**Table 3** Clinical findings at the time of diagnosis of VAP, comparing Period I and Period II.

	Global (n 71)	Period I (n 50)	Period II (n 21)	p
Late onset VAP	49 (69)	35 (70)	14 (67)	0.782
CPIS <sup>a</sup>	7.2 ± 1.3	6.9 ± 1.2	7.9 ± 1.5	0.015
SOFA <sup>b</sup>	9.6 ± 3.3	10.4 ± 3.6	9.5 ± 3.3	0.818
On antibiotics at VAP diagnosis	62 (87)	45 (90)	17 (81)	0.393
Day son antibiotics at VAP diagnosis	9.6 ± 10	9.9 ± 8.4	8.9 ± 13	0.766
Leucocytes (10 <sup>3</sup> cel/ml)	13.3 ± 10.4	13.7 ± 11.6	12.3 ± 7.3	0.549
Temperature (°C)	37.2 ± 4.6	36.8 ± 5.4	38 ± 1.2	0.175
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	170 ± 72	177 ± 110	168 ± 63	0.818
MDR <sup>c</sup> microorganisms	28 (39)	24 (48)	4 (19)	0.033
Microbiology, n				0.014
<i>A. baumannii</i> <sup>d</sup>	25 (35)	23 (46)	2 (9)	
<i>P. aeruginosa</i> <sup>e</sup>	18 (25)	14 (28)	4 (18)	
Enterobacteriaceae <sup>f</sup>	15 (21)	5 (10)	10 (48)	
<i>S. aureus</i> MR	1 (1)	1 (2)	–	
<i>S. aureus</i> MS	5 (7)	2 (4)	3 (14)	
<i>S. pneumoniae</i>	3 (4)	3 (6)	–	
<i>H. influenzae</i>	3 (4)	1 (2)	2 (9)	
<i>Aspergillus</i> spp.	1 (1)	1 (2)	–	
Clinical response	31 (46)	21 (43)	10 (55)	0.082
Microbiological response	28 (45)	19 (39)	9 (64)	0.007
Relapse	8 (13)	7 (14)	1 (5)	0.005

Results are expressed as mean (±SD) for continuous variables and number (%) for categorical variables.

<sup>a</sup> CPIS: clinical pulmonary infection score.

<sup>b</sup> SOFA sepsis related organ failure scale.

<sup>c</sup> MDR multidrug resistant.

<sup>d</sup> All *A. baumannii* strains were MDR.

<sup>e</sup> Only one strain of MDR *P. aeruginosa* was isolated in period 2.

<sup>f</sup> One strain of Enterobacteriaceae in period I and one in period II were ESBL producers.

### Diagnostic and therapeutic value of SC in predicting VAP etiology

SC accuracy was better for the most recent culture before VAP (Table 4) and therefore the following results refer to the closest to VAP SC.

SC predicted VAP etiology in 80% of the cases; 80% in the first period and 81% in the second ( $p = 0.744$ ) (Table 5). In VAP caused by a MDR bacteria concordance with SC was achieved in 86% of the cases whilst concordance in non-MDR bacteria was 83% ( $p = 0.789$ ).

Concordance of SC with VAP etiology was 100% for *H. influenzae* (n 3) and *Aspergillus* spp. (n 1); 83% for *S. aureus* (n 6), 92% for Enterobacteriaceae (n 13) and 66% for *S. pneumoniae*. Results were similar for both periods (Table 5).

In the case of MDR *A. baumannii* VAP sensitivity and specificity of SC were respectively 88% and 100% (PPV 100%, NPV 94%, LH + ∞, and LH- 0.12). For *P. aeruginosa* VAP sensitivity and specificity were 61% and 100% (PPV 100%, NPV 88%, LH+ ∞, and LH- 0.12). Results were similar for both periods (Table 5).

Discordance between SC and VAP etiology (n 14) was due to negative SC in 6 cases (4 in Period I (*P. aeruginosa* (n 2), *A. baumannii* (n 1) and *S. pneumoniae* (n 1) and 2 in Period II (*P. aeruginosa* (n1) and *E. coli* (n 1)); and to SC-VAP mismatch in 8 cases (63% (n 5) of these SC were positive to *Candida* spp. (4 in Period I and 1 in Period II) and 3 (37%) to other microorganisms).

Whether SC had guided antibiotic therapy, the percentage of appropriate treatment had increased by 21% in the overall population; 28% (14 patients) in Period I but only 5% (1 patient) in Period II ( $p = 0.024$ ).

**Table 4** SC prediction accuracy throughout patient's following.

	SC1	SC2	SC3
Time between SC and VAP	10 ± 7	7 ± 3	3 ± 1
VAP etiology predicted by SC	33% (32% Period I; 33% Period II)	62% (57% Period I; 75% Period II)	80% (80% Period I; 81% Period II)

Results are expressed as mean (±SD) for continuous variables and % for categorical variables.

SC1, SC2, SC3: sequential SC from a time more distant (SC1) to nearest (SC3) to the VAP.

Table 5 Diagnostic and therapeutic value of SC in predicting VAP etiology.

	Global (n 71)	Period I (n 50)	Period II (n 21)	p
Appropriate antibiotic coverage	42 (59)	26 (52)	16 (76)	0.031
VAP etiology predicted by SC	57 (80)	40 (80)	17 (81)	0.744
<i>A. baumannii</i>	21 (87)	20 (91)	1 (50)	
<i>P. aeruginosa</i>	11 (61)	8 (57)	3 (75)	
<i>Enterobacteriaceae</i>	12 (92)	5 (100)	7 (87)	
<i>S. aureus</i>	5 (83)	2 (67)	3 (100)	
<i>H. influenza</i>	3 (100)	1 (100)	2 (100)	
Other	3 (75)	3 (75)	–	
<i>P. aeruginosa</i> VAP prediction by SC				
Sensitivity	61%	57%	75%	
Specificity	100%	100%	100%	
PPV	100%	100%	100%	
NPV	88%	85%	94%	
LH+	∞	∞	∞	
LH-	0.39	0.43	0.25	
<i>A. baumannii</i> VAP prediction by SC				
Sensitivity	88%	90%	67%	
Specificity	100%	100%	100%	
PPV	100%	100%	100%	
NPV	94%	93%	95%	
LH+	∞	∞	∞	
LH-	0.12	0.09	0.33	
Days between last SC and VAP	3 ± 1	2.9 ± 1.8	3 ± 0	0.960
Increase of appropriate treatment by SC	21%	28%	5%	0.024

Results are expressed as mean (±SD) for continuous variables and number (%) for categorical variables.

## Discussion

The main findings of our study were that SC were able to predict VAP etiology in 80% of the cases. This operative value was equal regardless of the prevalence of MDRM. However the potential benefit of SC to increase the likelihood of appropriate initial empirical treatment was only present in the period of higher prevalence of MDRM (28% vs. 5%;  $p = 0.024$ ).

In our study we found that SC predicted 80% of the etiologies causing VAP. This is in contrast with some previous studies, in which SC had low predictive value (as low as 35%).<sup>7</sup> A potential explanation could be the excessive admitted time between SC and VAP (even 7 days) in some studies, allowing for new colonization/infection by other microorganisms.<sup>7,11,20</sup> Blot et al. determined a sampling frequency of at least twice weekly to achieve good positive and negative predictive values and identified the most recent SC as the most useful one.<sup>25,26</sup> Finally, Luna et al. showed better results for those SC performed  $\leq 2$  days before VAP.<sup>23</sup>

In those studies similar to ours in terms of sampling, sensitivity and specificity results according to concordance with causal microorganism are comparable to our study.<sup>9,13,16,19,23</sup> Concerning *P. aeruginosa* VAP prediction an identical observation was made among ventilated burn patients with inhalation injury.<sup>24</sup> Of notice is the presence of false negative results, which play a risk for inappropriate therapy. The explanations of false negative results could be a poor respiratory sample quality or the presence of rapid

onset pneumonia. In such cases the clinical judgment must prevail.

In Period I empirical antibiotic treatment was inappropriate in 48% of VAP episodes. This was due to the presence of MDRM such as *A. baumannii*, *P. aeruginosa* and *Enterobacteriaceae*. Therefore, a broad-spectrum empirical antimicrobial strategy (including colistin for MDR *A. baumannii* and MDR *P. aeruginosa*) would have been the only 100% of the cases effective treatment, which otherwise would have been unnecessary in 18 patients (36% of the cases). If we had followed SC cultures in this period the rate of inappropriate treatment would have been substantially reduced. Moreover, antibiotic appropriateness will be also increased in a timely manner as VAP etiology could be anticipated even 3 days before diagnosis; guided by the SC an effective and early treatment could be initiated at clinical VAP suspicion. Luna et al. found better results (percentage of appropriate treatment) in a model of locally modified ATS recommendations for VAP treatment including colistin compared with a SC based strategy model (97.9% vs 77.4% respectively;  $p < 0.001$ ). However, the ATS guidelines-based strategy would have led to an increase in the number of days on antibiotic treatment (1942 days vs 1557 days;  $p < 0.001$ ) and probably to the unnecessary use of colistin in some patients.<sup>23</sup> Possibly this broad-spectrum antibiotic approach would be in conflict with the recommended antibiotic policies to avoid the emergence of antibiotic resistances.<sup>34</sup>

In the second period SC also achieved 81% prediction. However, the rate of inappropriate empirical therapy was

much lower compared to the first period. The reason for this was the lower rates of MDRM in the second period compared to the first. There is no discussion that empirical adequate treatment is more feasible when MDRM rates are lower. If we had used SC cultures to guide initial empirical antibiotics in this second period we would have not observed a substantial improvement. These observational results show that SC will only be beneficial in those units with a high prevalence of MDRM. A randomized controlled trial of SC strategy compared to the current practice should be performed in order to assess potential clinical, epidemiological and economic benefits in a setting with MDR microorganism's high prevalence.

Notoriously, airway colonization was delayed in period II in contrast to period I. Even any specific action was planned to improve hygienic management of artificial airway in mechanically ventilated patients; universal infection control measures were reinforced in period II and probably they managed to delay airway colonization and finally VAP development (VAP incidence 18% in period I and 12.5% in period II).

Certain limitations concerning microbiological aspects of this study merit attention. First, SC was non-quantitative (NQ-SC). However, several pitfalls concerning the value of a specific number of microorganisms to diagnose ventilator-associated pulmonary infections are clearly of concern.<sup>35,36</sup> Moreover, NQ-SC has been compared to quantitative SC (Q-SC) in a prospective study. Authors concluded that surveillance with NQ-SC was better than Q-SC in predicting the causative pathogen of VAP (65% vs. 47%); especially in those patients who had already been receiving antibiotic therapy.<sup>37</sup> Second, no genotypic analyses were performed which may have incorrectly increased the number of VAP-causative microorganisms considered as having been previously isolated. Finally, the third limitation refers to the relative small number of VAP included in the second period of the study. However, we should point out that sensitivity/specificity calculations do not alter with higher numbers of patients included.

The major strength of this manuscript is the prospective comparison of the accuracy of SC in two different microbiological settings of the same ICU Department (with the same staff and clinical practices) that moved to a new hospital. This is a unique and difficult to repeat study given that it is not reproducible.

## Conclusions

In conclusion, SC accuracy in predicting VAP causative microorganisms was 80% independently of the prevalence of MDR bacteria. However, the SC potential benefit in guiding initial antibiotic treatment was much higher when an elevated prevalence of MDRM was present (first period). The use of routine SC should probably be only recommended in those ICUs with a high prevalence of MDRM.

## Author's contributions

PR and CLF conceived and designed the study, performed the statistical analysis and drafted the manuscript. SGP, VM, MG and EV helped with the sample and data collection.

EG performed microbiological analysis and assisted in the interpretation of data. AT, RM, FAL and JB helped with the design and coordination of the study and with drafting the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

## Acknowledgments

We thank the ICU nursing staff of the Hospital La Fe for their assistance in patient care and in conducting the study. This study has been supported, in part, by a grant from Sociedad Valenciana de Neumología (grant number 2010-0231).

## References

- Vincent JL, Reilo J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302:2323–9.
- Bekaert M, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, Vansteelandt S, Depuydt P, Vesin A, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1133–9.
- Nguile-Makao M, Zahar JR, Francois A, Tabah A, Garrouste-Orgeas M, Allaouchiche B, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: respective impact of main characteristics at ICU admission and VAP onset using conditional logistic regression and multi-state models. *Intensive Care Med* 2010;36:781–9.
- Dupont H, Mentec H, Sollet JP, Bleichner G. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2001;27:355–62.
- Luna CM, Aruj P, Niederman MS, Garzon J, Violi D, Prignoni A, et al. Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2006;27:158–64.
- Baba H, Nimmo GR, Allworth AM, Boots RJ, Hayashi Y, Lipman J, et al. The role of surveillance cultures in the prediction of susceptibility patterns of Gram-negative bacilli in the intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30:739–44.
- Bouza E, Perez A, Munoz P, Jesus PM, Rincon C, Sanchez C, et al. Ventilator-associated pneumonia after heart surgery: a prospective analysis and the value of surveillance. *Crit Care Med* 2003;31:1964–70.
- Delclaux C, Roupie E, Blot F, Brochard L, Lemaire F, Brun-Buisson C. Lower respiratory tract colonization and infection during severe acute respiratory distress syndrome: incidence and diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1092–8.
- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:268–81.
- Gursel G, Aydogdu M, Nadir OT, Tasyurek S. Comparison of the value of initial and serial endotracheal aspirate surveillance cultures in predicting the causative pathogen of ventilator-associated pneumonia. *Scand J Infect Dis* 2010;42:341–6.
- Hayon J, Figliolini C, Combes A, Trouillet JL, Kassis N, Dambret MC, et al. Role of serial routine microbiologic culture results in the initial management of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:41–6.
- Hu HB, Huang HJ, Peng QY, Lu J, Lei XY. Prospective study of colonization and infection because of *Pseudomonas aeruginosa*

- in mechanically ventilated patients at a neonatal intensive care unit in China. *Am J Infect Control* 2010;**38**:746–50.
13. Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, Badhe AS, Parija SC. Ventilator-associated pneumonia: role of colonizers and value of routine endotracheal aspirate cultures. *Int J Infect Dis* 2010;**14**: e723–9.
  14. Jung B, Sebbane M, Chanques G, Courouble P, Verzilli D, Perrigault PF, et al. Previous endotracheal aspirate allows guiding the initial treatment of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2009;**35**:101–7.
  15. Lampati L, Maggioni E, Langer M, Malacarne P, Mozzo R, Pesenti A, et al. Can routine surveillance samples from tracheal aspirate predict bacterial flora in cases of ventilator-associated pneumonia? *Minerva Anestesiol* 2009;**75**:555–62.
  16. Malacarne P, Corini M, Maremmani P, Viaggi B, Verdigi S. Diagnostic characteristics of routine surveillance cultures of endotracheal aspirate samples in cases of late-onset ventilator-associated pneumonia due to *Acinetobacter baumannii*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;**28**:867–9.
  17. Michel F, Franceschini B, Berger P, Arnal JM, Gainnier M, Sainty JM, et al. Early antibiotic treatment for BAL-confirmed ventilator-associated pneumonia: a role for routine endotracheal aspirate cultures. *Chest* 2005;**127**:589–97.
  18. Nair S, Sen N, Peter JV, Raj JP, Brahmadathan KN. Role of quantitative endotracheal aspirate and cultures as a surveillance and diagnostic tool for ventilator associated pneumonia: a pilot study. *Indian J Med Sci* 2008;**62**:304–13.
  19. Papadomichelakis E, Kontopidou F, Antoniadou A, Poulakou G, Koratzanis E, Kopterides P, et al. Screening for resistant gram-negative microorganisms to guide empiric therapy of subsequent infection. *Intensive Care Med* 2008;**34**:2169–75.
  20. Sanders KM, Adhikari NK, Friedrich JO, Day A, Jiang X, Heyland D. Previous cultures are not clinically useful for guiding empiric antibiotics in suspected ventilator-associated pneumonia: secondary analysis from a randomized trial. *J Crit Care* 2008;**23**:58–63.
  21. Vonberg RP. What is the use of routine endotracheal surveillance cultures in ventilated patients? *Indian J Med Sci* 2008;**62**:299–301.
  22. Yang K, Zhuo H, Guglielmo BJ, Wiener-Kronish J. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: the role of endotracheal aspirate surveillance cultures. *Ann Pharmacother* 2009;**43**:28–35.
  23. Luna CM, Sarquis S, Niederman MS, Sosa FA, Otaola M, Bailleau N, et al. Is a strategy based on routine endotracheal cultures the best way to prescribe antibiotics in ventilator-associated pneumonia? *Chest* 2013;**144**:63–71.
  24. Brusselaers N, Logie D, Vogelaers D, Monstrey S, Blot S. Burns, inhalation injury and ventilator-associated pneumonia: value of routine surveillance cultures. *Burns* 2012 May;**38**(3): 364–70.
  25. Brusselaers N, Labeau S, Vogelaers D, Blot S. Value of lower respiratory tract surveillance cultures to predict bacterial pathogens in ventilator-associated pneumonia: systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *Intensive Care Med* 2013;**39**:365–75.
  26. Blot S, Vandijck D, Lizy C, Vogelaers D. The importance of sampling frequency of routine tracheal surveillance cultures to predict bacterial etiology in ventilator-associated pneumonia. *Minerva Anestesiol* 2010;**76**:468–9.
  27. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;**171**:388–416.
  28. Papazian L, Thomas P, Garbe L, Guignon I, Thirion X, Charrel J, et al. Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;**152**:1982–91.
  29. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;**13**:818–29.
  30. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998;**26**:1793–800.
  31. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991;**143**:1121–9.
  32. Ioanas M, Ferrer M, Cavalcanti M, Ferrer R, Ewig S, Filella X, et al. Causes and predictors of nonresponse to treatment of intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2004;**32**:938–45.
  33. Rello J, Mariscal D, March F, Jubert P, Sanchez F, Valles J, et al. Recurrent *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in ventilated patients: relapse or reinfection? *Am J Respir Crit Care Med* 1998;**157**:912–6.
  34. Kollef MH, Fraser VJ. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med* 2001;**134**:298–314.
  35. Berton DC, Kalil AC, Teixeira PJ. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;**1**:CD006482.
  36. Niederman MS. The argument against using quantitative cultures in clinical trials and for the management of ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010;**51**(Suppl. 1): S93–9.
  37. Aydogdu M, Gursel G, Hizel K, Ozis TN. Comparison of the serial surveillance with quantitative and non-quantitative tracheal aspirate in predicting ventilator-associated pneumonia etiology in patients receiving antibiotic therapy. *Minerva Anestesiol* 2010;**76**:600–8.

## ARTÍCULO 2





## ARTÍCULO 2

### “From starting mechanical ventilation to ventilator-associated pneumonia, choosing the right moment to start antibiotic treatment”

Paula Ramirez, Cristina Lopez-Ferraz, Monica Gordon, Alexandra Gimeno, Esther Villarreal, Jesús Ruiz, Rosario Menendez and Antoni Torres

Critical Care. 2016;20:169. DOI: 10.1186/s13054-016-1342-1

#### RESUMEN.

**Introducción:** La neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) puede tener un inicio claro o ser el resultado de síntomas y signos progresivos de NAV (NAV gradual). El objetivo de este trabajo fue describir el proceso de desarrollo de la NAV con la intención de diferenciar ambas entidades e identificar el efecto del inicio del tratamiento antibiótico en ambas situaciones.

**Métodos:** Estudio prospectivo observacional de cohortes. Se evaluaron pacientes sometidos a ventilación mecánica de forma consecutiva y se incluyeron en el estudio los que desarrollaron NAV. Los pacientes fueron monitorizados mediante signos clínicos, microbiológicos e inflamatorios, y fueron clasificados en dos grupos: los que desarrollaron NAV no gradual (síntomas y signos claros de NAV el día del diagnóstico) y los que desarrollaron NAV gradual (aparición progresiva de síntomas y signos de NAV desde el período pre-NAV). Se analizó y comparó la cinética de los biomarcadores (PCR y PCT) entre ambos, cada 72 horas desde la intubación, pre-NAV y al diagnóstico de NAV.

**Resultados:** Cuatrocientos cuarenta pacientes que recibieron ventilación mecánica fueron examinados durante los periodos de estudio. Se identificaron 71 pacientes con NAV (16%), 43 (61%) con NAV gradual y 28 (39%) con NAV no gradual. Las características de los pacientes al ingreso en la UCI fueron similares entre los dos grupos. La NAV gradual tenía un CPIS superior y la colonización de la vía aérea fue más frecuente que en la no gradual, siendo los microorganismos implicados más frecuentes *Acinetobacter baumannii* (33%), *Pseudomonas*

*aeruginosa* (18%) y *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (9%). La mayoría de los pacientes (88%) con NAV gradual recibieron tratamiento con antibióticos empíricos en el período preNAV, y éste resultó adecuado en 51% (n 22) de los casos. Sólo 5 pacientes (18%) con NAV no gradual fueron tratados en el período preNAV. El inicio de tratamiento antibiótico apropiado en el período de desarrollo de la NAV gradual se asoció a una tasa mayor de respuesta de respuesta clínica temprana.

**Conclusiones:** Aunque no estadísticamente significativa, la PCR en suero fue claramente superior en la NAV gradual, y la PCT sérica fue superior en el 65% de los casos, pero ni la PCR ni la PCT fueron eficaces en la identificación de la misma. Se intentó encontrar una prueba diagnóstica capaz de identificar el proceso infeccioso en curso, pero las escalas clínicas y los biomarcadores de la inflamación nos ayudaron a lograr resultados aceptables.

La aparición gradual de NAV, principalmente de inicio tardío, es una condición común. Los clínicos deben ser conscientes de este inicio gradual de la infección para establecer un tratamiento antibiótico temprano, incluso antes de que se apliquen los criterios clásicos de diagnóstico para VAP. El inicio de antibióticos en el período de desarrollo de la NAV gradual conllevó una mayor tasa de respuesta clínica temprana.

RESEARCH

Open Access



# From starting mechanical ventilation to ventilator-associated pneumonia, choosing the right moment to start antibiotic treatment

Paula Ramirez<sup>1,2\*</sup>, Cristina Lopez-Ferraz<sup>1</sup>, Monica Gordon<sup>1</sup>, Alexandra Gimeno<sup>3</sup>, Esther Villarreal<sup>1</sup>, Jesús Ruiz<sup>1</sup>, Rosario Menendez<sup>2,3</sup> and Antoni Torres<sup>2,4</sup>

## Abstract

**Background:** Ventilator-associated pneumonia (VAP) can have a clear onset or may be a result of the gradual appearance of symptoms and signs of VAP (gradual VAP). The aim of this paper is to describe the VAP development process with the intention of discriminating between those pneumonias with a clear beginning and those that are diagnosed after a period of maturation. In addition, we evaluate the effect of the starting time of antibiotic treatment in both situations.

**Methods:** Consecutive ventilated patients fulfilling VAP criteria were included. The patients were monitored for clinical, microbiological, and inflammatory signs. Patients with VAP were classified into two groups: (1) nongradual VAP (patients in whom all VAP criteria were detected for the first time on the day of diagnosis) and (2) gradual VAP (progressive appearance of signs and symptoms throughout the pre-VAP period [ $<96$  h to  $>24$  h before VAP diagnosis]).

**Results:** A total of 71 patients with VAP were identified, of whom 43 (61 %) had gradual VAP, most of whom ( $n = 38$ , 88 %) had late-onset VAP. Antibiotic treatment was given to 34 (79 %) patients with gradual VAP in the pre-VAP period, and empirical antibiotic treatment was appropriate in 22 patients (51 %). The patients with an appropriate empirical treatment had a higher percentage of early clinical response to treatment (68 % [ $n = 15$ ] vs. 28 % [ $n = 7$ ];  $p = 0.009$ ). An attempt was made to find a diagnostic test capable of identifying the infectious process underway, but clinical scales and biomarkers of inflammation helped us to achieve acceptable results.

**Conclusions:** Gradual emergence of VAP, mainly of late onset, is a common condition. Clinicians should be aware of this gradual onset of the infection to establish an early antibiotic treatment, even before the classic diagnostic criteria for VAP are applied.

**Keywords:** Ventilator-associated pneumonia, Ventilator-associated tracheobronchitis, Inflammatory biomarker, Appropriate treatment

\* Correspondence: ramirez\_pau@gva.es

<sup>1</sup>Department of Intensive Care Medicine, Hospital Universitario I Politécnico de Valencia, Spain

<sup>2</sup>Centro de Investigación Biomedica en Red Enfermedades Respiratorias (CIBERes CB06/06/0028), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



© 2016 The Author(s). **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

## Background

The diagnosis of ventilator-associated pneumonia (VAP) requires compliance with clinical, microbiological, and radiological criteria [1–3]. However, any clinician would be able to report those cases in which, although there are suggestive elements of lung infection, the criteria for a standard VAP diagnosis are not met. In these cases, doctors face the question whether to start an antibiotic treatment. This situation has probably led to the emergence of new diagnostic standards. One of these new approaches has been named *ventilator-associated tracheobronchitis* (VAT) [4–9]. In fact, lower mortality has been prospectively demonstrated in those patients with VAT appropriately treated with antibiotics [9]. However VAT differs from VAP only by the absence of pulmonary infiltrates on chest x-rays, and pulmonary consolidation can frequently be misdiagnosed on the basis of chest x-rays of mechanically ventilated patients [2, 10].

According to clinical practice, it appears that the progressive development of VAP requires a more complex approach than the radiological differentiation between VAT and VAP. From the start of mechanical ventilation, artificial airway and bacterial colonization pose a challenge to the patient's host defense system. As a result of this challenge, patients can present with fever, an elevated white cell count, or an increase in the amount of respiratory secretions (and even the development of purulence). A respiratory culture will reveal the presence of microorganisms. Throughout this confrontation, clinicians should recognize the right moment to start antibiotic treatment.

We hypothesized the existence of two different pathways to VAP: VAP with a clear onset and VAP arising after a prodromal development period. In this paper, we aim to describe both pathways and analyze the effect of starting antibiotic treatment in the early stages.

## Methods

### Study design and inclusion criteria

We performed a prospective observational study in a 24-bed medical intensive care unit (ICU) of a 1200-bed university hospital over an 18-month period. All patients under mechanical ventilation (for at least 48 h) were followed for the development of VAP. Nonquantitative tracheobronchial aspirates (TBAS) and serum inflammatory biomarkers were analyzed every 48–72 h. Patients with VAP were included in the study and were classified into two groups: (1) gradual VAP and (2) nongradual VAP. The Hospital la Fe Institutional Review Board approved the study, and informed consent was obtained from the patients' relatives.

### Data collection protocol

The following data were collected upon enrollment into the study: sex, comorbidities, and severity scores before

intubation (including Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score) [11], Sepsis-related Organ Failure Assessment score [12], and modified Clinical Pulmonary Infection Score [mCPIS] [13]), together with the reason for ICU admission and for starting mechanical ventilation. Pulmonary infection was monitored by means of daily evaluation of signs and symptoms and by calculating the mCPIS. The presence of nonpulmonary infections was established according to Centers for Disease Control and Prevention criteria [14].

## Definitions

### VAP

VAP was defined as two or more of the following: temperature above 38 °C, white cell count above 12,000/mm<sup>3</sup> or below 4000/mm<sup>3</sup>, or purulent respiratory secretions, plus a new or progressive pulmonary infiltrate on the chest x-ray. VAP confirmation was defined by the quantitative culture of TBAS greater than or equal to 10<sup>5</sup> cfu/ml<sup>2</sup>, bronchoalveolar lavage (BAL) with at least 10<sup>4</sup> cfu/ml, or mini-BAL with at least 10<sup>3</sup> cfu/ml [1–3, 15].

### Gradual VAP

Gradual VAP was defined as presence in the pre-VAP period of purulent respiratory secretions, plus one or both of the following: temperature above 38 °C and a white cell count greater than 12,000/mm<sup>3</sup>, and without a new or progressive pulmonary infiltrate on a chest x-ray.

### Nongradual VAP

Nongradual VAP was defined as VAP not fulfilling gradual VAP criteria.

### Pre-VAP period

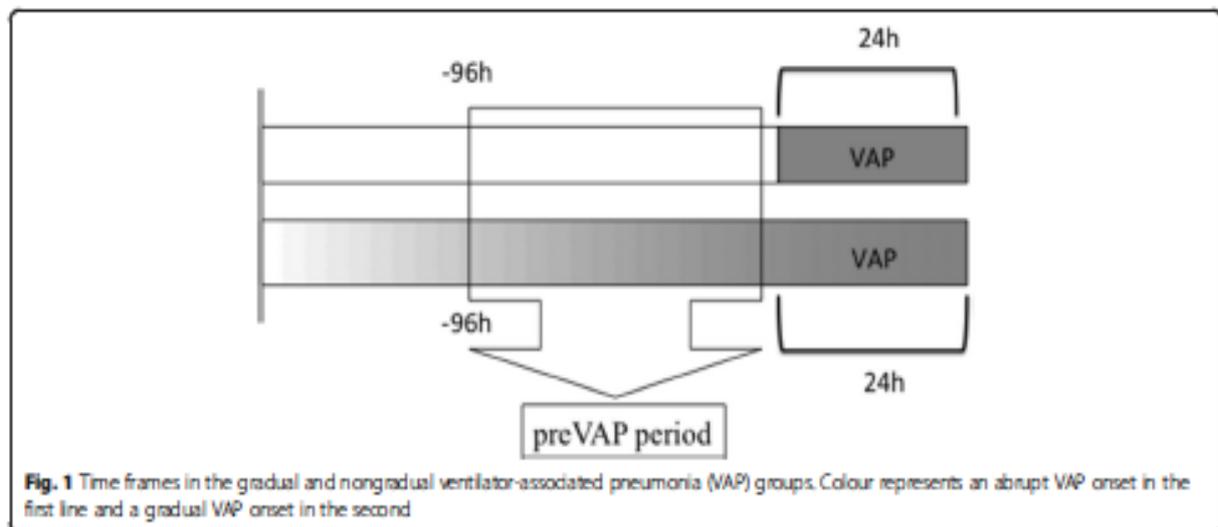
The pre-VAP period was defined as less than 96 h and more than 24 h before VAP diagnosis. The pre-VAP period is shown in Fig. 1.

### Assessment of VAP clinical response at 72 h

Nonresponders were considered as those patients in whom at least one of the following criteria was present: (1) absence of improvement in the ratio of partial pressure of arterial oxygen to fraction of inspired oxygen; (2) persistence of fever ( $\geq 38$  °C), or hypothermia ( $< 35$  °C), together with purulent respiratory secretions; (3) greater than 50 % increase in respiratory infiltrate on a chest x-ray; and (4) the development of septic shock or multiorgan failure [16].

### Study of inflammatory markers

Blood samples were centrifuged (1500 rpm for 10 minutes), and the separated serum was frozen at  $-80$  °C. Procalcitonin (PCT) was measured using time-resolved amplification



of cryptate emission technology in a KRYPTOR analyzer (BR-A-H-M-S, Berlin, Germany). C-reactive protein (CRP) was measured using an immunoturbidimetric method with a commercially available kit (Tina-quant C-Reactive Protein; Roche Diagnostics, Mannheim, Germany).

**Statistical analysis**

Continuous variables were compared using Student’s *t* test for normally distributed variables and the Mann-Whitney *U* test for nonnormally distributed variables. Categorical variables were compared using the  $\chi^2$  and Fisher’s exact tests, where appropriate. The threshold for statistical significance of the tests was set at 5 %. Collected data were entered and analyzed using SPSS 15.0 software (SPSS, Chicago, IL, USA).

**Results**

**Description of the population**

Four hundred forty patients receiving mechanical ventilation were screened during the study period, and 71 (16 %) patients with VAP were identified. Of these 71 patients, 43 (61 %) had gradual VAP and 28 (39 %) had nongradual VAP (Fig. 2). The reasons for ICU admission and patient comorbidities are summarized in Table 1. Patient characteristics at ICU admission were similar between the two groups.

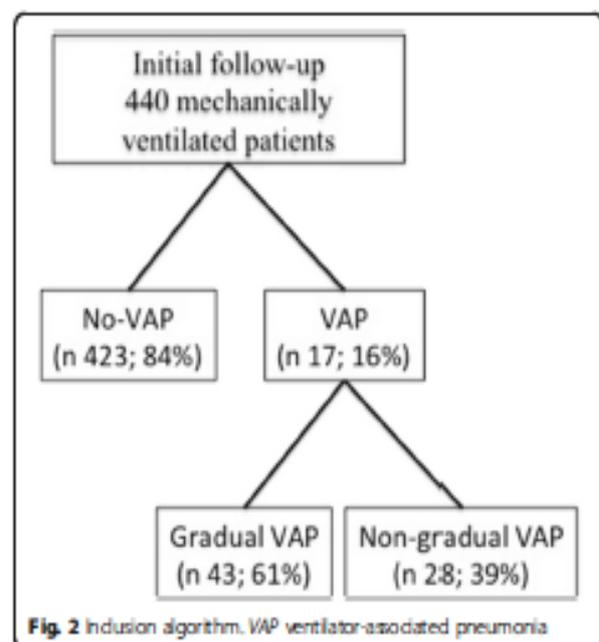
**Pre-VAP period characteristics**

Table 2 shows the characteristics of the patients in the pre-VAP period. Patients with gradual VAP had a higher CPIS in the pre-VAP period (5 [5–7] vs. 4 [1.5–5]; *p* = 0.018). Although not statistically significant, serum CRP was clearly higher in patients with gradual VAP. Airway colonization was more frequent in patients with gradual VAP; the microorganisms involved were *Acinetobacter baumannii* (33 %), *Pseudomonas aeruginosa* (18 %), and

methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (9 %). Most (79 %) of the patients with gradual VAP received antibiotic treatment in the pre-VAP period due to the presence of lung infection symptoms. The antibiotic treatment was appropriate in 51 % of cases (*n* = 22). None of the patients with nongradual VAP were treated in the pre-VAP period.

**VAP characteristics**

Table 3 shows the characteristics of patients at the time of VAP diagnosis (gradual vs. nongradual VAP). No differences could be found with regard to etiology, inflammatory response, severity scores, or outcomes depending on the presence (or not) of a developing period. Late-onset VAP was more common in the gradual VAP group (38 [88 %] vs. 12 [42 %]; *p* < 0.001). The VAP origin was



**Table 1** Patient characteristics at intensive care unit admission

	All patients (n = 71)	Nongradual VAP (n = 28)	Gradual VAP (n = 43)	p Value
Age, years	61 [53–71.5]	60 [54.5–73]	63 [50–71]	0.874
Male sex	45 (63 %)	15 (53 %)	30 (70 %)	0.166
Smoking	29 (41 %)	9 (32 %)	20 (46 %)	0.229
Alcohol	14 (20 %)	9 (32 %)	5 (12 %)	0.034
APACHE II score	23 [18.5–28.5]	21.5 [18.5–25.5]	25 [18.5–31.5]	0.166
Comorbidities				
Hypertension	32 (45 %)	12 (43 %)	20 (46 %)	0.762
Diabetes mellitus	17 (24 %)	8 (28 %)	9 (21 %)	0.461
Chronic cardiac failure	3 (4 %)	0	3 (7 %)	0.171
Chronic renal failure	8 (11 %)	2 (7 %)	6 (14 %)	0.466
Chronic lung disease/COPD	11 (15 %)	3 (11 %)	8 (19 %)	0.469
Immunosuppression	22 (31 %)	8 (29 %)	14 (32 %)	0.723
Reason for intubation				
Respiratory failure	29 (41 %)	11 (39 %)	18 (42 %)	0.754
Cardiovascular failure	12 (17 %)	5 (18 %)	7 (16 %)	0.488
Coma	30 (42 %)	12 (43 %)	18 (42 %)	0.813
SOFA	11 [7.5–12.5]	11 [7–13]	11 [8–12]	0.928
CPIS	4 [3.5–5]	4 [3.5–5]	4 [3–5]	0.431
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	195 [100–250]	175 [120.5–250]	200 [69.5–250]	0.816
Temperature, °C	36.3 [36–36.9]	36.2 [36–36.9]	36.5 [36–36.9]	0.815
Leukocytes, cells/mm <sup>3</sup>	11,100 [9150–14,900]	11,100 [10600–12,300]	11,750 [8500–20,800]	0.729
CRP, mg/L	28 [0.5–104]	111 [6–250]	19 [0.5–70.2]	0.165
PCT, ng/ml	0.26 [0.01–1.44]	0.39 [0.01–1.44]	0.17 [0.01–0.70]	0.743

APACHE II Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, COPD chronic obstructive pulmonary disease, SOFA sepsis organ failure score, CPIS Clinical Pulmonary Infection Score, CRP C-reactive protein, PCT procalcitonin, PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ratio of partial pressure of arterial oxygen to fraction of inspired oxygen. Results are expressed as median [interquartile range] for continuous variables and number (%) for categorical variables.

due to the microorganisms isolated at the time of the developing period in 100 % of cases.

Appropriate antibiotic treatment introduced in the pre-VAP period in the gradual VAP group was associated with a higher rate of early clinical response (68 % [ $n = 15$ ] vs. 28 % [ $n = 7$ ];  $p = 0.009$ ). However, ICU

mortality and 28-day mortality were not influenced by the use of appropriate treatment in the pre-VAP period.

#### Biomarker kinetics

CRP and PCT kinetics from the pre-VAP period to the diagnosis of the infection were analyzed and compared

**Table 2** Patient characteristics in pre-VAP period

	All patients (n 71)	Nongradual VAP (n 28)	Gradual VAP (n 43)	p Value
Airway bacterial colonization	62 (87 %)	19 (68 %)	43 (100 %)	<0.001
SOFA	7.5 [5–10.5]	8 [0–10]	7 [5.5–10.5]	0.922
mCPIS	5 [4–6]	4 [1.5–5]	5 [5–7]	0.018
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	200 [148–274]	200 [140.5–267]	200 [164–280]	0.596
Temperature, °C	37 [36.2–38]	36.4 [36–37.9]	37.2 [36.6–38]	0.05
Leukocytes, cells/mm <sup>3</sup>	12,400 [7900–16,800]	11,550 [8200–17,500]	12,700 [7200–16,550]	0.984
CRP, mg/L	134 [52–208]	76 [13.5–164]	159 [80–210]	0.051
PCT, ng/ml	0.89 [0.37–3.96]	0.78 [0.27–7.6]	0.9 [0.43–2.16]	0.953

SOFA sepsis organ failure score, mCPIS modified Clinical Pulmonary Infection Score, CRP C-reactive protein, PCT procalcitonin, PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ratio of partial pressure of arterial oxygen to fraction of inspired oxygen, VAP ventilator-associated pneumonia. Results are expressed as median [interquartile range] for continuous variables and number (%) for categorical variables.

**Table 3** Patient characteristics at time of ventilator-associated pneumonia diagnosis

	All patients (n= 71)	Nongradual VAP (n= 26)	Gradual VAP (n=43)	p Value
MV duration before VAP, days	7 [4.5–10.9]	4.5 [3–9]	8 [6.5–11.5]	0.002
Early VAP	21 (29 %)	16 (57 %)	5 (12 %)	<0.001
SOFA score	5.5 [8–11.9]	10 [8–12]	7 [5–11]	0.142
mCPS score	7 [6–8]	7 [6–8]	7 [6–8]	0.908
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	197 [137–247]	200 [160–282]	180 [130–226]	0.119
Temperature, °C	38 [37–38.7]	38 [36.7–38.6]	38 [37–38.7]	0.928
Leukocytes, cells/mm <sup>3</sup>	12250 [8030–17,400]	12,000 [9100–16,800]	12,400 [7900–17,500]	0.930
CRP (mg/L)	151 [90–319]	200 [100–340]	132 [73.5–265]	0.301
PCT (ng/ml)	1.4 [0.5–4.3]	1.4 [0.5–6.08]	1.4 [0.5–4.1]	0.961
<b>Etiology</b>				
Nonfermenting GNB	42 (52 %)	17 (61 %)	25 (58 %)	0.829
<i>Enterobacteriaceae</i>	14 (20 %)	6 (21 %)	8 (19 %)	0.770
<i>Staphylococcus aureus</i>	8 (11 %)	2 (7 %)	6 (14 %)	0.315
<i>Haemophilus influenzae</i>	5 (7 %)	2 (7 %)	3 (7 %)	0.661
<i>Streptococcus</i>	1 (1 %)	0	1 (2 %)	0.606
<i>Aspergillus</i>	1 (1 %)	1 (3 %)	0	0.394
Treatment failure (72 h)	39 (55 %)	17 (61 %)	22 (51 %)	0.442
Microbial persistence (72 h)	43 (61 %)	16 (57 %)	27 (63 %)	0.361
Relapse	8 (11 %)	3 (11 %)	5 (11 %)	0.121
ICU stay, days	19 [13–29]	16 [12–28.5]	20.5 [14–29]	0.346
Hospital stay, days	24 [12–51]	19.5 [9–42]	29 [16–57]	0.054
Days of MV	13 [8–18]	13.5 [8.5–19.5]	12.5 [8–17]	0.679
28-day mortality	43 (61 %)	18 (64 %)	25 (58 %)	0.605

MV mechanical ventilation, VAP ventilator-associated pneumonia, SOFA Sepsis-related Organ Failure Assessment, mCPS modified Clinical Pulmonary Infection Score, CRP C-reactive protein, PCT procalcitonin, GNB gram-negative bacteria, PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>, ratio of partial pressure of arterial oxygen to fraction of inspired oxygen, ICU intensive care unit  
 Results are expressed as median [interquartile range] for continuous variables and number (%) for categorical variables

between the two groups (Table 4). In both groups, biomarkers showed an increasing pattern (statistically significant for PCT), except for CRP in gradual VAP.

**Antibiotic treatment guide**

Recognized cutoffs for antibiotic guidance in serum PCT (≥0.5 ng/ml and >1 ng/ml) and modified mCPIs (>5 points) were assessed to establish their capacity to identify an ongoing infection. Better rates were achieved with mCPIs (sensitivity 44 %, specificity 92 %, positive predictive value 92 %, negative predictive value 48 %, (Likelihood ratio) LH+ 6.67, LH- 0.60, AUC 0.670, 95 % CI 0.545–0.796; p = 0.016). The AUCs for CRP

and PCT were 0.678 and 0.505, respectively. CRP and PCT were ineffective in identifying gradual VAP (Table 5).

**Discussion**

To our knowledge, we are the first to describe the concept of gradual VAP. Establishment of gradual VAP is a common process, mainly in the case of late pneumonia. More importantly, our data support the need to initiate proper antibiotic treatment in the early stages of infection without waiting for all the diagnostic criteria for VAP to be met. However, in this study, we were unable

**Table 4** Biomarker kinetics

	Pre-VAP CRP (mg/dl)	VAP CRP (mg/ml)	p Value	Pre-VAP PCT (ng/dl)	VAP PCT (ng/ml)	p Value
Nongradual VAP	76 [9.75–186]	200 [99–347]	0.565	0.78 [0.25–9.09]	1.41 [0.5–6.2]	0.006
Gradual VAP	199 [80–210]	132 [67.7–268.5]	0.502	0.9 [0.42–2.35]	1.42 [0.56–4.21]	0.008

CRP C-reactive protein, PCT procalcitonin, VAP ventilator-associated pneumonia

**Table 5** Identification of gradual ventilator-associated pneumonia with assessment of diagnostic tool parameters

	AUC	95 % CI	p Value	Sensitivity	Specificity	Likelihood ratio	
						Positive	Negative
PCT $\geq 0.5$ ng/ml	0.905	0.332–0.677	0.953	65	40	1.08	0.88
CRP $\geq 54$ mg/dl	0.678	0.493–0.863	0.047	60	49	1.22	0.86
mCPS $> 5$ points	0.670	0.545–0.796	0.016	44	92	6.67	0.60

CRP C-reactive protein, mCPS modified Clinical Pulmonary Infection Score, PCT procalcitonin

to identify effective diagnostic tools for gradual VAP, apart from the usual clinical criteria.

In line with the idea proposed by Craven and Hjalmarson [4], our study supports the hypothesis of a continuum between airway colonization, an intermediate process (called *ventilator-associated tracheobronchitis* in their study), and VAP. During this developing period, the patient's immune system will attempt to prevent the spread of the organism, and signs of this confrontation will be observable in the form of fever, leukocytosis, and purulent bronchial secretions. This process is typical in late-onset VAP (76 % of late VAP cases in our series were gradual VAP), and its absence is probably justified by the presence of a sudden and large bacterial inoculum into the lung (inoculate at intubation in early VAP, and due to accidental aspiration of subglottic secretions in late VAP).

Our results do not support a nosological separation between VAP and VAT. As described in the literature, VAP and VAT are distinguishable only by the presence of visible lung infiltrate on a chest x-ray. However, the discriminative ability of a portable chest x-ray is more than doubtful. In fact, even in community-acquired pneumonia, plain radiography has shown a diagnostic inaccuracy of 17 % compared with chest computed tomography [10]. Nonetheless, the value of studying VAP development lies in antibiotic prescription rather than in a diagnostic disquisition.

In our study, appropriate antibiotic treatment introduced in the developing period in gradual VAP was associated with a higher rate of early clinical response. Therefore, identifying the right moment to start antibiotics in this continuum between colonization and VAP seems to be a challenge. PCT may be a valuable tool in this context. Stolz et al. showed a safety algorithm for antibiotic discontinuation based on serum PCT after 72 h of antibiotic treatment in 101 patients with VAP [17]. In our study, gradual VAP showed serum PCT greater than or equal to 0.5 ng/ml during the developing period in 65 % of cases, but this was also true for non-gradual VAP in 60 % of cases.

According to our results, in the event of suspected VAP, a mCPS score higher than 5 could indicate antibiotic initiation. However, the lack of sensitivity of mCPS in our study precludes a safe use of this tool to rule out the existence of an ongoing infectious process.

Using a different methodological approach, Singh et al. demonstrated the usefulness of CPIS to safely withdraw antibiotics after 72 h of treatment in patients with an initial but incomplete diagnosis of VAP (CPIS  $\leq 6$  points at inclusion) [18].

Our study has several limitations. The sample size is not large and could be responsible for the observed negative results. However, our sample size is not too far removed from that used in studies by Stolz et al. [17] and Singh et al. [18]. Gradual VAP definition is roughly equal to VAT criteria, but in our case it systematically preceded the diagnosis of VAP. In any case, we avoid discussion of labeling of patients, as our objective is to analyze the correct time for starting antibiotic treatment. In this sense, the progression to VAP is marked, despite an appropriate antibiotic treatment. Although this phenomenon has already been described [9], we would need to analyze the characteristics of patients in similar clinical conditions, but without progression to VAP, to get convincing explanations. We believe that non-gradual late VAP may be due to accidental inoculation of heavily colonized oropharynx secretions. However, we had little knowledge regarding the existence of this type of incident in such cases. Finally, we must assume that demonstration of the clinical importance of the concept of gradual VAP requires additional studies based on therapeutic interventions. Since this type of intervention may lead to a greater consumption of antibiotics, it should always be associated with an antimicrobial stewardship program.

## Conclusions

Not all pneumonias are developed similarly, which is probably due to differences in the pathogenic mechanism. But what is really important is the identification of the infectious process in place, in order to start appropriate antimicrobial therapy. According to our results, antibiotic treatment should not be delayed, even if the patient does not meet the prescriptive diagnostic criteria for VAP.

## Abbreviations

APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; BAL, bronchoalveolar lavage; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CPIS, Clinical Pulmonary Infection Score; CRP, C-reactive protein; GNB, gram-negative bacteria; ICU, intensive care unit; mCPS, modified Clinical Pulmonary Infection Score; MV, mechanical ventilation; PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>, ratio

of partial pressure of arterial oxygen to fraction of inspired oxygen; PCT, procalcitonin; SOFA, Sepsis-related Organ Failure Assessment; TBAS, tracheobronchial aspirates; VAP, ventilator-associated pneumonia; VAT, ventilator-associated tracheobronchitis.

#### Authors' contributions

RR conceived the study, participated in its design and coordination, and helped to draft the manuscript. CLF and MG participated in the study design and helped to draft the manuscript. EV and AG helped in the patient inclusion process and sample processing. JR performed the statistical analysis and helped to revise the manuscript. RM and AT participated in the design of the study and helped to draft the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

#### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

#### Author details

<sup>1</sup>Department of Intensive Care Medicine, Hospital Universitari I Politècnic la Fe, Valencia, Spain. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomedica en Red Enfermedades Respiratorias (CIBERes, CB06/06/0028), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. <sup>3</sup>Department of Pneumology, Hospital Universitari I Politècnic la Fe, Valencia, Spain. <sup>4</sup>Department of Pneumology, Hospital Clinic, Barcelona, Spain.

Received: 20 February 2016 Accepted: 12 May 2016

Published online: 03 June 2016

#### References

- American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:388–416.
- Fábreas N, Ewig S, Torres A, El-Ebly M, Ramirez J, de La Bellacosa JP, et al. Clinical diagnosis of ventilator-associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax.* 1999;54(10):867–73.
- Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:867–903.
- Craven DE, Hjalmarson KI. Ventilator-associated tracheobronchitis and pneumonia: thinking outside the box. *Clin Infect Dis.* 2010;51 Suppl 1:S59–66.
- Nair S, Di Pompeo C, Pronnier P, Beague S, Onimus T, Saulnier F, et al. Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence, aetiology and outcome. *Eur Respir J.* 2002;20:1483–9.
- Dallas J, Skruply L, Abebe N, Boyle 3rd WA, Kollef MH. Ventilator-associated tracheobronchitis in a mixed surgical and medical ICU population. *Chest.* 2011;139:13–8.
- Palmer LB, Smalldone GC, Chen JJ, Baram D, Duan T, Monteforte M, et al. Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2008;36:2008–13.
- Nair S, Di Pompeo C, Soubrier S, Lenc H, Delour P, Onimus T, et al. Effect of ventilator-associated tracheobronchitis on outcome in patients without chronic respiratory failure: a case-control study. *Crit Care.* 2005;9:R238–45.
- Nair S, Favory R, Jozefowicz E, Decamps F, Dewavrin F, Brunin G, et al. Antimicrobial treatment for ventilator-associated tracheobronchitis: a randomized, controlled, multicenter study. *Crit Care.* 2008;12:R62.
- Syrjälä H, Broas M, Suramo I, Ojala A, Lähde S. High-resolution computed tomography for the diagnosis of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 1998;27(2):358–63.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13:818–29.
- Moynot JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1996;22:707–10.
- Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, Matarazzo W, Baredes NC, Desmery P, et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med.* 2003;31:576–82.
- Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting [published erratum appears in *Am J Infect Control.* 2008;36(9):653]. *Am J Infect Control.* 2008;36:309–32.
- Papazian I, Thomas P, Garbe L, Guignon J, Thillot X, Chamel J, et al. Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(6 Pt 1):1982–91.
- Ioannas M, Ferrer M, Cavalcanti M, Ferrer R, Ewig S, Filella X, et al. Causes and predictors of nonresponse to treatment of intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care Med.* 2004;32:938–45.
- Stolt D, Smyrniotis M, Eggmann P, Pargger H, Thakkar N, Siegemund M, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J.* 2009;34(6):1364–75.
- Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit: a proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:505–11.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at  
www.biomedcentral.com/submit





## DISCUSIÓN



## Discusión.

La principal conclusión del primer trabajo es el beneficio potencial de los CV para aumentar la probabilidad de acierto en el tratamiento antibiótico empírico en un entorno con elevada prevalencia de MMR (28% vs. 5%,  $p= 0.024$ ). No obstante, los CV resultaron eficaces en la predicción de la etiología de la NAV independientemente de la prevalencia de MMR. La concordancia en nuestro trabajo alcanzó 80% de los casos, lo cual discrepa de los resultados que aportan otros estudios (algunos incluso con una concordancia sólo del 35%<sup>135</sup>). Una posible explicación es metodológica, los estudios con resultados negativos analizaban la eficacia de CV obtenidos hasta 7 días antes de la NAV, permitiendo evidentemente que la vía aérea pudiera haber sido colonizada por otros microorganismos.<sup>135,139,148</sup>. En estudios donde sólo se permitieron CV 2-3 días antes de la NAV los resultados obtenidos fueron tan positivos como los nuestros<sup>151</sup>. La predicción de los CV en el caso de NAV por *Pseudomonas aeruginosa* fue la misma que la encontrada en un estudio realizado en pacientes ventilados por lesión pulmonar por inhalación<sup>152</sup>. También debemos destacar los falsos negativos encontrados en los CV (6 casos): 4 en el P1 (*Pseudomonas aeruginosa* (n2), *Acinetobacter baumannii* (n1) y *Escherichia coli* (n1)) y dos en el P 2 (*Pseudomonas aeruginosa* (n1) y *Escherichia coli* (n1)), que bien han podido deberse a la terapia antibiótica inapropiada, a la escasa calidad de la muestra respiratoria o al desarrollo rápido y brusco de la neumonía. En dichos casos, debe prevalecer el juicio clínico.

En el período 1 de nuestro estudio, el tratamiento antibiótico empírico fue inapropiado en el 41% de los casos debido a la alta prevalencia de MMR (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y enterobacterias) no sensibles a las pautas antibióticas habituales. No obstante, si se hubiera hecho un uso indiscriminado de antibióticos con cobertura incluso para tratar a los microorganismos más difíciles de tratar detectados (*Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* sólo sensibles a colistina), esta estrategia habría resultado innecesaria y excesiva en 18 pacientes (36% de los casos). En cambio, si hubiésemos guiado el tratamiento antibiótico empírico por los resultados de los CV, el porcentaje de tratamiento apropiado se habría incrementado un 28% y

hubiéramos evitado un sobreuso de antibióticos de aplicación restringida. A diferencia de nuestro estudio, Luna et al. encontraron mejores resultados con una estrategia de uso de antibióticos de amplio espectro (mediante una modificación de las recomendaciones de las guías de práctica clínica americanas) que guiados por CV. Sin embargo, se objetivó más días de tratamiento antibiótico (1942 vs. 1557,  $p < 0.001$ ) y, además, un uso innecesario de colistina<sup>151</sup>. Aparentemente, esta utilización excesiva de antibióticos empíricos de amplio espectro estaría en conflicto con la política de antibióticos recomendada para evitar la aparición de MMR.

En el período 2 de nuestro estudio, los CV también habría logrado una predicción del 81%. Sin embargo, la tasa de tratamiento empírico inapropiado era mucho más baja en comparación con el período 1. La razón para esta diferencia eran las tasas más bajas de MMR en el segundo período, en comparación con el primero. Como es notorio, la colonización de las vías respiratorias se retrasó en el período 2 en contraste con el período 1. En el segundo período, se reforzaron las medidas de control universal de la infección para el manejo higiénico de la vía aérea y, probablemente, lograron retrasar la colonización de las vías respiratorias y así, el desarrollo de una NAV (incidencia de NAV 16% en el período 1 y 12.5 en el período 2). Nuestros resultados indicarían que el uso de CV en un entorno epidemiológico con baja prevalencia de MMR no supone una ventaja a la hora de elegir el tratamiento antibiótico empírico sobre la aplicación de las guías clínicas. No obstante, el uso de CV tendría probablemente otras aplicaciones del orden epidemiológico que justificarían su utilización.

Existen algunas limitaciones de nuestro trabajo que requieren especial mención<sup>83,104</sup>. En primer lugar, la utilización de CV no cuantitativos, si bien se han realizado trabajos donde no se objetivan diferencias con la utilización de cultivos cuantitativos en cuanto a mortalidad, estancia en UCI, duración de la ventilación mecánica o cambio de antibióticos, así como la preferencia, incluso, de no usar los mismos dadas las dificultades metodológicas de la técnica que harían que sólo se diagnosticase y tratase a un grupo determinado de pacientes, excluyendo, sobretodo, a los que estuviesen tratados previamente con antibióticos<sup>229</sup>, donde los resultados cuantitativos podrían resultar negativos. En segundo lugar, la no

confirmación por genotipo de los gérmenes identificados como responsables de la NAV. Y en tercer lugar, el pequeño tamaño muestral para NAV incluido en el 2º período, si bien es cierto que los cálculos de sensibilidad y especificidad no se alteran con un mayor número de pacientes incluidos.

En un segundo trabajo, caracterizamos el proceso de maduración de la NAV y acuñando el término de NAV gradual. La NAV gradual se definió como la presencia, en el período pre-NAV (menos de 96h y más de 24h antes del diagnóstico de NAV), de secreciones respiratorias purulentas más uno de los siguientes: temperatura >38°C y un recuento de glóbulos blancos superior a 12000/mm<sup>3</sup> y existencia de un infiltrado nuevo o progresivo en la radiografía de tórax.

Nuestro trabajo apoya la idea propuesta por Craven y Hjalmarson<sup>62</sup> de un continuo entre la colonización de las vías respiratorias (llamado TAV en su trabajo), y la NAV. Durante este período de desarrollo, el paciente y su sistema inmune intentarán evitar la propagación del microorganismo, y los signos de esta confrontación sean observables en forma de fiebre, leucocitosis y secreciones bronquiales purulentas. Este proceso es típico en la NAV de inicio tardío (76% de las NAV en nuestro estudio fueron graduales); probablemente, una NAV tardía no gradual sólo podría explicarse por la existencia de un inóculo bacteriano súbito y de gran cuantía en el pulmón (como por ejemplo un fallo en el neumotaponamiento). Nuestros resultados no apoyan una clara separación nosológica entre NAV y TAV. Como se describe en la bibliografía, NAV y TAV se diferencian únicamente por la aparición de un infiltrado en la radiografía de tórax. Sin embargo, el valor discriminativo para una condensación pulmonar de la radiografía de tórax ha mostrado un diagnóstico inexacto (17%) en comparación con la tomografía computarizada de tórax<sup>68</sup>.

En nuestro estudio, el tratamiento antibiótico apropiado en el período de desarrollo en la NAV gradual se asoció con una mayor tasa de respuesta clínica temprana. Detectar el momento exacto para iniciar el tratamiento antibiótico es importante y todo un reto. Elementos como la PCT o la escala CPIS han sido evaluados por su potencial capacidad para guiar el tratamiento antibiótico en el

contexto de la NAV. Stolz et al. describieron un algoritmo de seguridad para los antibióticos basado en la PCT sérica tras 72h de tratamiento<sup>230</sup>. Su estrategia resultó eficaz y segura para la retirada precoz de antibióticos aparentemente innecesarios. En nuestro estudio, la NAV gradual mostró una PCT sérica superior o igual a 0.5ng/ml durante el desarrollo en el 65% de los casos, pero también en el 60% de los casos de NAV no convencional. Por su parte, Singh et al. demostraron la utilidad de la escala CPIS para la retirada con seguridad de antibióticos tras 72h de tratamiento en pacientes con un diagnóstico inicial pero incompleto de NAV (CPIS $\leq$ 6 a la inclusión)<sup>69</sup>.

De acuerdo con nuestros resultados, en el caso de sospecha de NAV y CPISm superior a 5, se podría indicar la conveniencia de indicar un tratamiento antibiótico. Sin embargo, los resultados no alcanzan la robustez suficiente para recomendar esta estrategia con seguridad en la práctica clínica habitual.

Como limitaciones en nuestro segundo trabajo tenemos el tamaño muestral que, aunque de número reducido, no difiere excesivamente del utilizado por Stolz y Singh et al.<sup>69,230</sup> en sus respectivos trabajos. Este tamaño muestral insuficiente podría ser el responsable de los resultados negativos observados.

La definición de NAV gradual es más o menos similar a los criterios de TAV aunque en nuestro trabajo precedieron sistemáticamente al diagnóstico de NAV, a pesar de un tratamiento antibiótico apropiado. La demostración clínica del concepto de NAV gradual requeriría estudios adicionales basados en intervenciones terapéuticas.

Nuestros datos apoyan la necesidad de iniciar un tratamiento antibiótico adecuado en las primeras etapas de la infección, incluso si el paciente no cumple con los criterios diagnósticos definidos para la NAV.

## CONCLUSIONES

---



## Conclusiones.

- ◆ La realización de cultivos de vigilancia de forma sistemática sirve para la detección precoz de microorganismos posteriormente responsables de la NAV independientemente del entorno epidemiológico.
- ◆ Los cultivos de vigilancia tienen un importante beneficio potencial para aumentar la probabilidad de acierto a la hora de iniciar un tratamiento antibiótico empírico apropiado precoz, en un entorno con una alta prevalencia de microorganismos multirresistentes.
- ◆ Existen dos vías de desarrollo de la neumonía asociada a la ventilación mecánica: una de inicio brusco y claro (no gradual) y otra de inicio insidioso, progresivo (neumonía asociada a la ventilación mecánica gradual), sin diferencias en cuanto a la etiología, respuesta inflamatoria, puntuaciones de gravedad o resultado.
- ◆ El desarrollo gradual es el proceso típico en el caso de las neumonías asociadas a la ventilación mecánica tardías.
- ◆ El inicio de tratamiento antibiótico apropiado en el período de desarrollo de la NAV gradual se asoció a una tasa mayor de respuesta de respuesta clínica temprana.
- ◆ De acuerdo con nuestros resultados, en caso de sospecha clínica de neumonía asociada a la ventilación mecánica y *Clinical Pulmonary Infection Score* modificado superior a 5 podría indicarse la conveniencia de iniciar tratamiento antibiótico.
- ◆ Los biomarcadores no nos ayudan a diferenciar las dos vías de desarrollo de neumonía asociada a la ventilación mecánica.



**ANEXO 1. CPIS modificado.**

<b>Parámetro</b>	<b>Valor</b>	<b>Puntos</b>
1- Temperatura	$\geq 36.5$ $\leq 38.4$	0
		1
		2
2- Leucocitos	$\geq 4000$ $\leq 11000$	0
	$< 4000$ $> 11000$	1
	+ formas inmaduras	2
3- Secreción traqueal purulenta	Ausente	0
	Presente	1
	Abundante/ nueva y purulenta	2
4- pO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> *	240	0
	$< 240$ sin SDRA**/ICC***	1
		2
5- Radiografía de tórax	Sin infiltrado/ progresión	0
	Infiltrado difuso	1
	Infiltrado localizado	2



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---



## Referencias bibliográficas.

1. CDC/NHSN Surveillance Definition of Healthcare-Associated Infection and Criteria for Specific Types of Infections in the Acute Care Setting (Disponible en: <http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/>).
2. Anand N, Kollef MH. The alphabet soup of pneumonia: CAP, HAP, NHAP and VAP. *Semin Respir Crit Care Med* 2009 Feb;30 (1):3-9.
3. Olaechea PM, Insausti J, Blanco A, Luque P. Epidemiology and impact of nosocomial infections. *Med Intensiva*. 2010 May;34 (4):256-67.
4. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, editors. *To Err is Human: Building a Safer Health System*. The National Academies Press (2000).
5. EPINE 1990-2015. Disponible en: <http://www.sempsph.com/sempsph/>
6. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302 (21):2323-9.
7. Álvarez- Lerma F. La Vigilancia de la infección nosocomial en el paciente crítico. *Enferm Infecc Microbial Clin*. 2002; 20(3): 103-5.
8. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas (SEMICYUC-GTEI): Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI (ENVIN-UCI). Informes de los años 2007-2015. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/>
9. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator associated, and healthcare-associated pneumonia. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Feb; 171(4): 388-416.
10. Niederman MS. Hospital-acquired pneumonia, ventilator-associated pneumonia, and ventilator-associated tracheobronchitis: definitions and challenges in trial design. *Clin Infect Dis*. 2010; 51(Suppl 1): S12-7.
11. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeny DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-Acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016 July 14; 63 (5): e61-e111.
12. Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med* 2005; 33 (10): 2184-93.

13. Kollef MH, Chastre J, Fagon JY, Niederman MS, Rello J, Torres A, et al. Global prospective epidemiologic and surveillance study of ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Crit Care* 2014 oct; 42 (10): 2178-87.
14. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R; CDC. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of the CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 2004; 53(RR03): 1-36.
15. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, Bergmans DC, Camus C, Bauer TT, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a metaanalysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13(8): 665-71.
16. Knaus W A, Draper E A, Wagner DP, Zimmerman J E. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit. Care Med* Oct 13 (10):818-29, 1985.
17. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002 Dec; 122 (6): 2115-21.
18. Olaechea PM. Infecciones bacterianas en el paciente crítico: revisión de los estudios publicados entre 2006 y 2008. *Med Intensiva*. 2009; 33(4): 196-206.
19. Craig CP, Connelly S. Effect of intensive care unit nosocomial pneumonia on duration of stay and mortality. *Am J Infect Control* 1984; 12: 233-238.
20. Jimenez P, Torres A, Rodriguez RR, de-la-Bellacasa JP, Aznar R, Gatell JM, et al. Incidence and etiology of pneumonia acquired during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1989; 17: 882-885.
21. Muscedere JG, Day A, Heyland DK. Mortality, attributable mortality, and clinical events as end points for clinical trials of ventilator-associated pneumonia and hospital-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010; 51(suppl 1): S120-5.
22. Kollef MH, Hamilton CW, Ernst FR. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012Mar; 33(3); 250-6.
23. Warren DK, Shukla SJ, Olsen MA, Kollef, MH, Hollenbeak CS, Cox MJ, et al. Outcome and attributable cost of ventilator-associated pneumonia among intensive care unit patients in a suburban medical center. *Crit Care Med* 2003 May; 31 (5):1 312-7.
24. Cook DJ, Kollef MH. Risk factors for ICU-acquired pneumonia. *JAMA* 1998 May 27; (20):1605-6.

25. Kollef. MH. Epidemiology and risk factors for nosocomial pneumonia. Emphasis on prevention. *Clin Chest Med* 1999 Sept; 20(3):653-70.
26. Haley RW, Hooton TM, Culver DH, Stanley RC, Emori TG, Hardison CD, et al. Nosocomial infections in US hospitals, 1975–76: Estimated frequency by selected characteristics of patients. *Am J Med.*1981 Apr; 70(4): 947-59.
27. Rello J, Diaz E, Rodríguez A. Advances in the management of pneumonia in the intensive care unit: review of current thinking. *Clin Microbiol Infect.* 2005 Oct; 11 Supl 5: S30-8.
28. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, et al. Incidence of and risk factors for ventilator- associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med.* 1998 Sept 15; 129 (6); 433-40.
29. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Apr; 165 (7): 867-903.
30. Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respir care* 2005; 50 (6): 725-41.
31. Johnson P, Mc Auley DF, O’Kane CM. Novel pulmonary biomarkers in the diagnosis of VAP. *Thorax* 2010 Mar; 65 (3):190-192.
32. Craven DE, Steger KA. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated adult patients. *Epidemiology and prevention in 1996. Semin Respir Infect* 1996 Mar; 11 (1) :32-53.
33. Zhang P, Summer WR, Bagby GJ, Nelson S. Innate immunity and pulmonary host defense. *Immunol. Rev.* 2000 Feb; 173:39-51.
  
34. Diaz E, Rodriguez AH, Rello J. Ventilator-Associated Peumonia: Issues Related to the Aritificial Airway. *Respir Care* 2005; 50 (7): 900-906.
35. Park DR. The microbiology of ventilator-associated pneumonia; *Respir Care* 2005 Jun; 50(6): 742-63.
36. Torres A, el-Ebiary M, Gonzalez J, Ferrer M, Puig de la Bellacasa J, Gené A, et al. Gastric and pharyngeal flora in nosocomial pneumonia acquired during mechanical ventilation. *Am Respir Dis* 1993 Aug; 148 (2): 352-7.
37. Luna CM, García-Morata J. Modelos animales de neumonía asociada a Ventilación Mecánica. *Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica. Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de SEMICYUC. Madrid: Entheos; 2009. P21-33.*

38. Sibille Y, Reynolds HY. Macrophages and polymorphonuclear neutrophils in lung defense and injury. *Am Rev Respir Dis* 1990 Feb; 14 (2): 471-501.
39. Nelson S, Bagby GL, Bainton BG, Wilson LA, Thompson JJ, Summer WR. Compartmentalization of intraalveolar and systemic lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor and the pulmonary inflammatory response. *J Infect Dis* 1989; 159 (2): 189-94.
40. Schutte H, Lohmeyer J, Rosseau S, Ziegler S, Siebert C, Kilelisch H, et al. Bronchoalveolar and systemic cytokine profiles in patients with ARDS, severe pneumonia and cardiogenic pulmonary oedema. *Eur Respir J* 1996 Sept; 9(9): 1858-67.
41. Ioanas M, Ferrer M, Cavalcanti M, Ferrer R, Ewig S, Filella X, et al. Causes and predictors of non-response to treatment of ICU-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2004; 32(4):938-45.
42. Sibila O, Agustí C, Torres A, Baquero S, Gando S, Patrón JR, et al. Experimental *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia: evaluation of the associated inflammatory response. *Eur Respir J* 2007; 30(6): 1167-72.
43. Koenig SM, Truweit JD. Ventilator-associated pneumonia: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Rev* 2006 Oct; 19:637-57.
44. Vencent JL, de Souza Barros D, Cianferoni S. Diagnosis, management and prevention of ventilator-associated pneumonia. An update. *Drugs* 2010 Oct; 70(15): 1927-44.
45. Ashraf M, Ostrosky-Zeichner L. Ventilator-associated pneumonia. A review. *Hospital Practice* 2012 Feb; 40 (1): 93-105.
46. Chiche L, Forel JM, Papazian L. The role of viruses in nosocomial pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24(2): 152-56.
47. Torres A, Carlet J; Ventilator-associated pneumonia. European Task Force Force on ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2001 May; 17 (5): 1034-45.
48. Combes A, Figliolini C, Trouillet JL, Kassis N, Wolff M, Gibert C, et al. incidence and outcome of polymicrobial ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 121:1618-23.
49. Torres A, Ferrer M, Badia JR. Treatment guidelines and outcomes of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *CID* 2010; 51:548-53.
50. Yu VL. Guidelines for hospital-acquired pneumonia in healthcare-associated pneumonia: a vulnerability, a pitfall, and a fatal flaw. *Lancet Infect Dis* 2012 Mar; 11 (3): 248-52.
51. Kett DH, Cano E, Quartin AA, Mangino JE, Zervos MJ, Peyrani P, et al. Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive-care: an observational, multicenter cohort study. *Lancet Infect Dis* 2011 Mar; 11 (3):

- 181-89.
52. Johanson WG, Pierce AK, Sandford JP, Thomas GD. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med* 1972 Nov; 77(5): 701-6.
  53. Fàbregas N, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Ramirez J, de la Bellacasa JP, et al. Clinical diagnosis of ventilator-associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax* 1999 Oct; 54(10): 867-73.
  54. Niederman MS. Hospital-acquired pneumonia, ventilator-associated pneumonia, and ventilator-associated tracheobronchitis: definitions and challenges in trial design. *Clin Infect Dis*. 2010 Aug; 51(Suppl 1): S12-7.
  55. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991 May; 143(5): 1121-29.
  56. Luna CM, Monteverde A, Rodriguez A, Apeztegia C, Zabert G; Ilutovich S, et al. Clinical Guidelines for the treatment of nosocomial pneumonia in Latin America: an interdisciplinary consensus document Recommendations of the Latin American Thoracic Society. *Arch Bronconeumol*. 2005 Aug; 41 (8):439-456.
  57. Fartoukh M, Maitre B, Honoré S, Cerf C, Zahar JR, Brun-Buisson C. Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation: the clinical pulmonary infection score revisited. *Am J Respir Crit Care* 2003 Jul; 168 (2): 173-79.
  58. Lauzier F, Ruest A, Cook D, Dodek P, Albert M, Shorr AF, et al. Canadian Critical Care Trials Group. The value of pretest probability and modified clinical pulmonary infection score to diagnose ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care* 2008; 23: 50-7.
  59. Timsit JF. Bronchoalveolar lavage for VAP diagnosis: patients must be sampled before any change of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med*. 2007 Oct; 33 (10): 1690-3.
  60. Rello J, Koulenti D, Blot S, Sierra R, Díaz E, de Waele JJ, et al. Oral care practices in intensive care units: a survey of 59 European ICUs. *Intensive Care Med*. 2007 Jun; 33 (6): 1690-3.
  61. Baram D, Hulse G, Palmer LB. Stable Patients Receiving Prolonged Mechanical Ventilation Have a High Alveolar Burden of Bacteria. *Chest* 2005 Apr; 127 (4); 1353-1357.
  62. Craven DE, Hjalmarson KI. Ventilator-associated tracheobronchitis and pneumonia: Thinking outside the box. *Clin Infect Dis* 2010 Aug; 51 Suppl 1:S59-66.
  63. Nseir S, Di Pompeo C, Pronnier O, Beague S, Onimus T, Saulnier F, et al. Nosocomial

- tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence, aetiology and outcome. *Eur Respir J*. 2002 Dec; 20 (6):1483-9.
64. Dallas J, Skrupky L, Abebe N, Boyle 3<sup>rd</sup> WA, Kollef MH. Ventilator-associated tracheobronchitis in a mixed surgical and medical ICU population. *Chest* 2011 Mar; 139 (3): 513-8.
  65. Palmer LB, Smaldone GC, Chen JJ, Baram D, Duan T, Monteforte M, et al. Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. *Crit Care med* 2008 Jul; 36 (7): 2008-13.
  66. Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S, Lenci H, Delour P, Onimus, et al. Effect of ventilator-associated tracheobronchitis on outcome in patients without chronic respiratory failure: a case-control study. *Crit Care* 2005 Jun; 9 (3): R238-45.
  67. Nseir S, Favory R, Jozefowicz E, Decamps F, Dewavrin F, Brunin G, et al. Antimicrobial treatment for ventilator-associated tracheobronchitis: a randomized, controlled, multicenter study. *Crit Care* 2008; 12 (3)-R62.
  68. Syrjälä H, Broas M, Suramo I, Ojala A, Lähde S. High resolution Computed Tomography for the Diagnosis of Community Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis* 1998 Aug; 27 (2): 358-63.
  69. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit: a proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 Aug; 162(2): 505-11.
  70. Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, Matarucco W, Baredes NC, Desmery P, et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: Prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003 Mar; 31(3): 676-82.
  71. Klompas M, Kullendorff M, Platt R. Risk of misleading ventilator-associated pneumonia rates with use of standard clinical and microbiological criteria. *Clin Infect Dis* 2008;46:1443-6.
  72. Skrupky LP, McConnell K, Dallas J, et al. A comparison of ventilator-associated pneumonia rates as identified according to the National Healthcare Safety Network and American College of Chest Physicians criteria. *Crit Care Med* 2012; 40:281-284.
  73. Klompas M, Khan Y, Kleinman K, Evan RS, Llyd JF, Stevenson K, et al.; CDC Prevention Epicenters Program. Multicenter evaluation of novel surveillance paradigm for complications of mechanical ventilation. *Plos One*, 2011 Mar 22; 6 (3):e18062.
  74. Hayashi Y, Morisawa K, Klompas M, et al. Toward improved surveillance: the impact of

- ventilator-associated complications on length of stay and antibiotic use in patients in intensive care units. *Clin Infect Dis* 2013; 56:471–7.
75. Klompas M. Complications of Mechanical Ventilation- The CDCs New Surveillance Paradigm.. *N Engl J Med* 2013; 368:1472-1475.
  76. el-Ebiary M, Torres A, González J, Puig dela Bellacaca, García M, Jiménez de Anta MT et al. Quantitative cultures of endotracheal aspirates for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1552-1557.
  77. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, Haenel JB, Kaneer L, Read RA et al. Diagnosing pneumonia in mechanically ventilated trauma patients: endotracheal aspirate versus bronchoalveolar lavage. *J Trauma* 1993; 35: 512-517.
  78. Marquette CH, Copin MC, Wallet F, Nevierte R, Saulnier F, Mathieu D, et al. Diagnostic tests for pneumonia in ventilated patients: prospective evaluation of diagnostic accuracy using histology as a diagnostic gold standard. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1878-1888.
  79. Torres A, Martos A, Puig de la Bellacasa J, Ferrer M, el- Ebairy M, González J, et al. Specificity of endotracheal aspiration, protected specimen brush, and bronchoalveolar lavage in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 952- 957.
  80. Marquette CH, Herengt F, Mathieu D, Saulnier F, Courcol R, Ramon P. Diagnosis of pneumonia in mechanically ventilated patients: repeatability of the protected specimen brush. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 211-214.
  81. Jourdain B, Novara A, Joly-Guillou M, Dombret MC, Calvat S, Trouillet JL. Role of quantitative cultures of endotracheal aspirates in the role of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 241-246.
  82. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stéphan F, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2000; 132:621-630.
  83. Berton DC, Kalil AC, Teixeira PJ. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 30; (10): CD006482.
  84. Papazian L, Thomas P, Garbe L, Guignon I, Thirion X, Charrel J et al. Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1982-1991.
  85. Timsit JF, Misset B, Goldstein FW, Vaury P, Carlet J. Reappraisal of distal diagnostic testing in the diagnosis of ICU acquired pneumonia. *Chest* 1995; 108: 1632-1639.
  86. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Guiguet JL, Troillet JL, Domart Y et al. Detection of

- nosocomial lung infection in ventilated patients: use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques in 147 patients. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 110-116.
87. Torres A, El-Ebiary M, Padró L, González J, Puig de la Bellacasa J, Ramírez J et al. Validation of different techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: comparison with immediate postmortem pulmonary biopsy. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 324-331.
  88. Luna CM, Vujavich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J et al. Impact of bronchoalveolar lavage data on the therapy and outcome of ventilator associated pneumonia. *Chest* 1997; 111: 767-685.
  89. Solé-Violán J, Rodríguez de Castro F, Rey A, Martín-González JC, Cabrera-Navarro P. Usefulness of microscopic examination of intracellular organisms in lavage fluid in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1994; 106: 889-894.
  90. Torres A, El-Ebiary M, Fábregas N, González J, De la Bellacasa JP, Hernández C. Value of intracellular bacteria detection in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Thorax* 1996; 51: 378-384.
  91. Papazian L, Martín C, Albanese J, Saux P, Chanel J, Gouin F et al. Comparison of two methods of bacteriologic sampling of the lower respiratory tract: a study in ventilated patients with nosocomial bronchopneumonia. *Crit Care Med* 1989; 17: 461-464.
  92. Papazian L, Martín C, Meric B, Duman JF, Gouin F. A reappraisal of blind bronchial sampling in the microbiologic diagnosis of nosocomial bronchopneumonia. *Chest* 1993; 103: 236-242.
  93. Pham LA, Brun-Buisson C, Legrand P, Rauss A, Verra F, Brochard L, Lemaire F. Diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. Comparison of a plugged telescoping catheter with the protected specimen brush. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1055-1061.
  94. Jordá R, Parras F, Ibáñez J, Reina J, Bergadá J, Raurich JM. Diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients by the blind protected telescoping catheter. *Intensive Care Med* 1993; 19: 377-382, 58-61.
  95. Timsit J, Misset B, Renaud B, Goldstein FW, Carlet J. Effect of previous antimicrobial therapy on the accuracy of the main procedures used to diagnose nosocomial pneumonia in patients who are using ventilation. *Chest* 1995; 108: 1036-1040.
  96. Kollef MH, Bock KR, Richards RD, Hearn ML. The safety and diagnostic accuracy of minibronchoalveolar lavage in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 1995; 122: 743-748.

97. Marik P, Brown WJ. A comparison of bronchoscopic vs blind protected specimen brush sampling in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1995; 108: 203-207.
98. Leal-Noval SR, Alfaro-Rodríguez E, Murillo-Cabeza F, Garnacho-Montero J, Rey-Pérez J, Muñoz-Sánchez MA. Diagnosis value of the blind brush in mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia. *Intensive Care Med* 1992; 18:410-414.
99. Torres A, Puig de la Bellacasa J, Rodríguez Roisin R, Jiménez de Anta MT, Agusti-Vidal A. Diagnostic value of telescoping plugged catheters in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia using the Metras catheter. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 117-120.
100. Bregeon F, Papazian L, Thomas P. Diagnostic accuracy of protected catheter sampling in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*.2000; 16: 969-975.
101. Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2006; 355:2619–30.
102. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2000; 132:621–30.
103. Sole Violan J, Fernandez JA, Benitez AB, Cardenosa Cendrero JA, Rodriguez de Castro F. Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Crit Care Med* 2000; 28:273.
104. Niederman MS. The argument against using quantitative cultures in clinical trials and for the management of ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2010 Aug 1; 51 Suppl 1: S93-9.
105. Vanspauwen MJ, Linssen CF, Bruggeman CA, Jacobs JA, Drent M, Bergmans DCJJ, van Mook WNKA: Clara cell protein in bronchoalveolar lavage fluid: a predictor of ventilator-associated pneumonia? *Crit Care* 2011, 15 (1):R14.
106. Palazzo SJ, Simpson TA, Simmons JM, Schnapp LM. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells cells-1 (sTREM-1) as a diagnostic marker of ventilator – associated pneumonia. *Respir Care* 2012 Dec; 57 (12):2052-8.
107. Anand NJ, Zuick S, Klesney-Tait J, Kollef MH. Diagnostic implications of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in BAL fluid of patients with pulmonary infiltrates in the ICU. *Chest* 2009 Mar; 135 (3):641-7.
108. Determann RM, Millo JL, Gibot S, Korevaar JC, Vroom MB, van der Poli T, et al. Serial changes in soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in the lung

- during development of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care* 2005 nov; 31 (1):1495-500.
109. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene MC, Faure G, Bollaert PE: Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med* 2004 Jan, 350:451-458.
  110. Dallas J, Brown SM, Hock K, Scott MG, Skrupky LP, Boyle WA 3<sup>rd</sup>, et al. Diagnostic utility of plasma procalcitonin for nosocomial pneumonia in the intensive care unit setting. *REspir Care* 2011 Apr; 56 (4):412-9.
  111. Liao X, Kang Y. Prognostic value of procalcitonin levels in predicting death for patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care* 2010; 36:S102.
  112. Ramirez P, Garcia MA, Ferrer M, Aznar J, Valencia M, Sahuquillo JM, et al. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2008; 31:356-62.
  113. Jiao J, Wang M, Zhang J, Shen K, Liao X, Zhou X. Procalcitonin as a diagnostic marker of ventilator-associated pneumonia in cardiac surgery patients. *Exp Ther Med* 2015 Mar; 9 (3): 1051-1057.
  114. Luyt CE, Combes A, Reynaud C, Hekimian G, Nieszkowska A, Tonnellier M, Aubry A, Trouillet JL, et al. Usefulness of procalcitonin for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2008 Aug, 34 (8):1434-1440.
  115. Zhou CD, Lu ZY, Ren NZ, Zhang GC. Diagnostic value of procalcitonin in ventilator associated pneumonia (in Chinese). *Chin Crit Care Med* 2006 Jan; 18 (6):370-2.
  116. Tanriverdi H, Tor MM, Kart L, Altin R, Atalay F, SumbSümbüloglu V. Prognostic value of serum procalcitonin and C-reactive protein levels in critically ill patients who developed ventilator-associated pneumonia. *Ann Thoracic Med* 2015 Apr-Jun; 10 (2): 137-42.
  117. Duflo F, Debon R, Monneret G, Bienvenu J, Chassard D, Allaouchiche B. Alveolar and serum procalcitonin: diagnostic and prognostic value in ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 2002 Jan; 96 (1):74-9.
  118. Bloods F, Marshall JC, Dellinger RP, Vincent JL, Gutiérrez G, Rivers E, et al. Multinational, observational study of procalcitonin in ICU patients with pneumonia requiring mechanical ventilation: a multicenter observational study. *Crit Care Med* 2011; 15 (2): R88.

119. Seligman R, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Meisner M, Teixeira PJ: Copeptin, a novel prognostic biomarker in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2008, 12 (1):R11.
120. Linssen CF, Bekers O, Drent M, Jacobs JA: C-reactive protein and procalcitonin concentrations in bronchoalveolar lavage fluid as a predictor of ventilator-associated pneumonia. *Ann Clin Biochem* 2008 May, 45 (pt 3):293-298.
121. Conway Morris A, Kefala K, Wilkinson TS, Moncayo-Nieto OL, Dhaliwal K, Farrell L et al. Diagnostic importance of pulmonary interleukin-1beta and interleukin-8 in ventilator-associated pneumonia. *Thorax* 2010 Mar, 65 (3):201-207.
122. Srinivasan R, Song Y, Wiener-Kronish J, Flori HR. Plasminogen activation inhibitor concentrations in bronchoalveolar lavage fluid distinguishes ventilator-associated pneumonia from colonization in mechanically ventilated pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12:21-27.
123. Wilkinson T, Conway A, Kefala K, Kane C. Ventilator-associated pneumonia is characterized by excessive release of neutrophil proteases in the lung. *Chest*. 2012; 142 (6): 1425-1432.
124. Determann RM, Millo JL, Waddy S, Lutter R, Garrard CS, Schultz MJ: Plasma CC16 levels are associated with development of ALI/ARDS in patients with ventilator-associated pneumonia: a retrospective observational study. *BMC Pulm Med* 2009 Dec; 9 (3) :49.
125. Seligman R, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Meisner M, Teixeira PJ. Prognostic value of midregional pro-atrial natriuretic peptide in ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2008 Nov, 34 (11):2084-2091.
126. Flanagan PG, Jackson SK, Findlay G. Diagnosis of gram negative, ventilator associated pneumonia by assaying endotoxin in bronchial lavage fluid. *J Clin Pathol* 2001 Feb, 54 (2):107-110.
127. el-Ebiary M, Torres A, González J, Martos A, Puig de la Bellacasa J, Ferrer M, Rodriguez-Roisin R. Use of elastin fibre detection in the diagnosis of ventilator associated pneumonia. *Thorax* 1995 Jan;; 50 (1):14-17.
128. Bloss F, Marshall J, Dellinger R, Vincent L. Multinational, observational study of procalcitonin in UCI patients with pneumonia requiring mechanical ventilation: a multicenter observational study. *Critical Care*. 2011; 15: R88.
129. Pova P. Serum markers in community-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2008; 21: 157-162.

130. Nguyen E, Gharib S, Palazzo S, Chow Y. Proteomic profiling of bronchoalveolar lavage fluid in critically ill Patients with Ventilator-Associated Pneumonia. 2013; 8 (3): e58782.
131. Fagon JY. Biological markers and diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Crit Care 2011;15 (2):130.
132. Douglas IS. New diagnostic methods for pneumonia in the ICU. Curr Opin Infect Dis 2016 Apr; 29 (2): 197-204.
133. Koulenti D, Lisboa T, Brun-Buisson C, Krueger W, Macor A, Sole-Violan J, et al.; EU-VAP/CAP Study Group: Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units. Crit Care Med 2009 Aug; 37 (8): 2360-2368.
134. Baba H, Nimmo GR, Allworth AM, Boots RJ, Hayashi Y, Lipman J, et al. The role of surveillance cultures in the prediction of susceptibility patterns of Gram-negative bacilli in the intensive care unit. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011 Jun;30 (6): 739e44.
135. Bouza E, Pérez A, Muñoz P, Jesús-Pérez M, Rincón C, Sánchez C, et al. Ventilator-associated pneumonia after heart surgery: a prospective analysis and the value of surveillance. Crit Care Med 2003 Jul;31 (7): 1964-70.
136. Delclaux C, Roupie E, Blot F, Brochard L, Lemaire F, Brun-Buisson C. Lower respiratory tract colonization and infection during severe acute respiratory distress syndrome: incidence and diagnosis. Am J Respir Crit Care Med 1997 Oct; 156 (4Pt1): 1092-8.
137. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect 2012 Mar; 18 (3): 268-81.
138. Gursel G, Aydogdu M, Nadir Ozis T, Tasyurek S. Comparison of the value of initial and serial endotracheal aspirate surveillance cultures in predicting the causative pathogen of ventilator associated pneumonia. Scand J Infect Dis 2010 May; 42 (5): 341-6.
139. Hayon J, Figliolini C, Combes A, Trouillet JL, Kassis N, Dombret MC, et al. Role of serial routine microbiologic culture results in the initial management of ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2002 Jan 165 (1): 41-6.
140. Hu HB, Huang HJ, Peng QY, Lu J, Lei XY. Prospective study of colonization and infection because of *Pseudomonas aeruginosa* in mechanically ventilated patients at a neonatal intensive care unit in China. Am J Infect Control 2010 Nov; 38 (4): 746-50.

141. Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, Badhe AS, Rasitha D, Parija SC. Ventilator associated pneumonia: role of colonizers and value of routine endotracheal aspirate cultures. *Int J Infect Dis* 2010 Jun; 4 (5): 282-91.
142. Jung B, Sebbane M, Chanques G, Courouble P, Verzilli D, Perrigault PF, et al. Previous endotracheal aspirate allows guiding the initial treatment of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2009 Jan;35 (6): 101-7.
143. Lampati L, Maggioni E, Langer M, Malacarne P, Mozzo R, Pesenti A, et al. Can routine surveillance samples from tracheal aspirate predict bacterial flora in cases of ventilator-associated pneumonia? *Minerva Anestesiol* 2009 Oct; 75 (10): 555-62.
144. Malacarne P, Corini M, Maremmani P, Viaggi B, Verdigi S. Diagnostic characteristics of routine surveillance cultures of endotracheal aspirate samples in cases of late-onset ventilator associated pneumonia due to *Acinetobacter baumannii*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007 Jul; 28 (7): 867-9.
145. Michel F, Franceschini B, Berger P, Arnal JM, Gannier M, Sainty JM, et al. Early antibiotic treatment for BAL-confirmed ventilator-associated pneumonia: a role for routine endotracheal aspirate cultures. *Chest* 2005 Feb; 127 (2): 589-97.
146. Nair S, Sen N, Peter JV, Raj JP, Brahmadathan KN. Role of quantitative endotracheal aspirate and cultures as a surveillance and diagnostic tool for ventilator associated pneumonia: a pilot study. *Indian J Med Sci* 2008 Aug; 62 (8): 304-13.
147. Papadomichelakis E, Kontopidou F, Antoniadou A, Poulakou G, Koratzanis E, Kopterides P, et al. Screening for resistant gramnegative microorganisms to guide empiric therapy of subsequent infection. *Intensive Care Med* 2008 Dec; 34 (12): 2169-75.
148. Sanders KM, Adhikari NK, Friedrich JO, Day A, Jiang X, Heyland D. Previous cultures are not clinically useful for guiding empiric antibiotics in suspected ventilator-associated pneumonia: secondary analysis from a randomized trial. *J Crit Care* 2008 Mar; 23 (1): 58-63.
149. Vonberg RP. What is the use of routine endotracheal surveillance cultures in ventilated patients? *Indian J Med Sci* 2008 Aug; 62 (8): 299-301.
150. Yang K, Zhuo H, Guglielmo BJ, Wiener-Kronish J. Multidrugresistant *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: the role of endotracheal aspirate surveillance cultures. *Ann Pharmacother* 2009 Jan;43:28 (1)-35.
151. Luna CM, Sarquis S, Niederman MS, Sosa FA, Otaola M, Bailleau N, et al. Is a strategy based on routine endotracheal cultures the best way to prescribe antibiotics in ventilator-associated pneumonia? *Chest* 2013 Jul; 144 (1): 63-71.

152. Brusselsaers N, Logie D, Vogelaers D, Monstrey S, Blot S. Burns, inhalation injury and ventilator-associated pneumonia: value of routine surveillance cultures. *Burns* 2012 May; 38(3): 364-70.
153. Brusselsaers N, Labeau S, Vogelaers D, Blot S. Value of lower respiratory tract surveillance cultures to predict bacterial pathogens in ventilator-associated pneumonia: systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *Intensive Care Med* 2013 Aug; 39 (3): 365-75.
154. Blot S, Vandijck D, Lizy C, Vogelaers D. The importance of sampling frequency of routine tracheal surveillance cultures to predict bacterial etiology in ventilator-associated pneumonia. *Minerva Anestesiol* 2010 jun;76 (6):468-9.
155. Rello J, Díaz E, Roque, Valles J. Risk factors for developing pneumonia within 48hs of intubation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 Jun; 159 (6): 1742-6.
156. Torres A, Ewig S, Lode H, Carlet J. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective: *Intensive Care Med* 2009 Jan; 35 (1): 9-29.
157. Koff MD, Corwin HL, Beach ML, Surgenon SD, Loftus RW. Reduction of ventilator-associated pneumonia in a mixed intensive care unit after initiation of a novel hand hygiene program. *J Crit Care* 2011 Oct; 26 (5): 489-95.
158. Pittet D. Clean hands reduce the burden of disease. *Lancet* 2005 Jul 14-26; 366 (9481): 185-87.
159. Resar R, Pronovost P, Haraden C, Simmonds ST, Rainey T, Nolan T. Using a bundle approach to improve ventilator care processes and reduce ventilator-associated pneumonia. *JT Comm J Qual Patient Saf*, 2005 May; 31 (5): 243-8.
160. Youngquist P, Carroll M, Farber M, Macy D, Madrid P, Ronning J, et al. Implementing a ventilator bundle in a community hospital. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2007; 33:219-225.
161. Lansford T, Moncure M, Carlton E, Endress R, Shik N, Udobi K. Efficacy of a pneumonia prevention protocol in the reduction of ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *Surg Infect*. Nov 2007, 8(5): 505-510.
162. Blot I, Labeau D, Vandijck P, Van Aken P, Blot SI; executive Board of the Flemish Society of Critical Care Nurses. Evidence-based guidelines for the prevention of ventilator-associated pneumonia: results of a knowledge test among intensive care nurses. *Am J Crit Care*, 2007 Jul; 16(4):371-7.
163. Rello J, Lorente C, Bodín M, Díaz E, Kollef MH. Why do physicians not follow evidence-based guidelines for preventing ventilator-associated pneumonia?. *Chest*.

- 2002 Aug; 122(2): 656-61.
164. Ricart M, Lorente C, Díaz E, Kollef MH, Rello J. Nursing adherence with evidence-based guidelines for preventing ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2003 Nov; 31 (11): 2693-6.
  165. Sierra R, Benítez E, León C, Rello J. Prevention and diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2005 Sept; 128 (3):1667-73.
  166. De Rosa FG, Michelazzo M, Pagani N, Di Perri G, Ranieri VM, Barberis B. Prevention and diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a regional survey in Italia. *Chest*. 2009 Mar; 135 (3): 881-2.
  167. Van Nieuwenhoven CA, Buskens E, Van Tiel FH, Bonten MJ. Relationship between methodological trial quality and the effects of selective digestive decontamination on pneumonia and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2001, 286(83): 335-40.
  168. Krueger WA, Lenhart FP, Neeser G, Ruckdeschel G, Schreckhase H, Eissner HJ, et al. Influence of combined intravenous and topical antibiotic prophylaxis on the incidence of infections, organ dysfunctions, and mortality in critically ill surgical patients: a prospective, stratified, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical. *Am Respir Crit Care Med* 2002; 166 (8): 1029-37.
  169. De Smet AM, Luytmans JA, Cooper BS, Mascini EM, Benus RFJ, van den Werf TS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med* 2009; 360 (1): 20-31.
  170. De Riso AJ 2<sup>nd</sup>, Ladowski JS, Dillon TA, Justice JW, Peterson AC. Chlorhexidine gluconate 0.12% oral rinse reduces the incidence of total, nosocomial respiratory infection and nonprophylactic systemic antibiotic use in patients undergoing heart surgery. *Chest* 1996 Jun; 109 (6): 1556-1561.
  171. Labeau SO, Van de Vyver K, Brusselaers N, Vogelaers D, Blot SI. Prevention of ventilator-associated pneumonia with oral antiseptics, a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2011 Nov; 11 (11): 845-54.
  172. Chan EY, Ruest A, Meade M, Cook DJ. Oral decontamination for prevention of pneumonia mechanically ventilated adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007 Apr 28; 334 (7599): 889.
  173. Cook D, Guyatt G, Marshall J, Leasa D, Fuller H, Hall R et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical care Trials Group. *N Engl J Med* 1998 Mar 19; 338 (12): 791-7.

174. Messori A, Trippoli S, Vaiani M, Gorini M, Corrado A. Bleeding and pneumonia in intensive care patients given ranitidine and sucralfate for prevention of stress ulcer: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2000 Nov 4; 321 (7269): 1103-06.
175. Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Rodriguez-Roisin R, Agusti-Vidal A. Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1998; 93: 318-324.
176. Joshi N, Localio AR, Hamory BH. A predictive index for nosocomial pneumonia in the intensive care unit. *Am J Med* 1992 Aug (2); 93: 135-142.
177. Fagon MJ, Tucci M, Lacroix J, Farrel CA, Gauthier M, Lafleur L, et al. Nosocomial pneumonia and tracheitis in a pediatric intensive care unit: a prospective study. *Am J Respir Crit Care* 1997 Jan; 155: 162-169.
178. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am Rev Respir Dis* 1998; 157:531-539.
179. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meeserman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006, 254 (5): 449-61.
180. Shorr AF, Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia: Insights from recent clinical trials. *Chest* 2005; 128: 583S-91S.
181. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Killbrandt K, Iwane M, et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003 Feb; 348 (2): 1322-32.
182. Needleman P, Buerhaus S, Mattke M, Stewart K, Zelevinsky. Nurse-staffing levels and the quality of care in hospitals. *N Engl J Med* 2002 May 30; 346 (22): 1715-22.
183. Cho SH, Ketefian S, Barkauskas VH, Smith DG. The effects of nurse staffing on adverse events, morbidity, mortality, and medical costs *Nurs Res* 2003 Mar-Apr, 52(2): 71-9.
184. Marelich GP, Murin S, Battistella F, Inciardi J, Vierra T, Roby M. Protocol weaning of mechanical ventilation in medical and surgical patients by respiratory care practitioners and nurses: effect on weaning time and incidence of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000 Aug; 118(2):459-67.
185. Kollef MH, Von Harz B, Prentice D, Shapiro SD, Silver, St John R. Patient transport from intensive care increases the risk of developing ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997 Sep; 112(3): 765-73.

186. Bercault N, Wolf M, Runge I, Fleury JC, Bulian T. Intra-hospital transport of critically ill ventilated patients: a risk factor for ventilator-associated pneumonia- a matched cohort study. *Crit Care Med* 2005 Nov; 33 (11):2 471-8.
187. Brochard, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995 Sep 28; 333 (13):817-22.
188. Keenan SP. Noninvasive positive pressure ventilation in acute failure. *JAMA* 2000 Nov 8; 284 (18): 2376-8.
189. Cook, Meade M, Guyatt G, Griffith L, Booker L. Criteria for weaning from mechanical ventilation. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2000 Jun; (23): 1-4.
190. Cook, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, et al. Incidence of a risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998 Sep 15; 129 (6): 433-40.
191. Ibrahim EH, Tracy L, Hill C, Fraser VJ, Kollef MH. The occurrence of ventilator-associated pneumonia in a community hospital: risk factors and clinical outcomes. *Chest* 2001 Aug; 120 (2): 555-61.
192. Ely EW, Meade MO, Haponik EF, Kollef MH, Cook DJ, Guyatt GH. Mechanical ventilator weaning protocols driven by nonphysician health-care professionals: evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2001 Dec; 120 (6 Suppl): 454-63S.
193. Strom T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomized trial. *Lancet* 2010 Feb 6; 375 (9713): 475-80.
194. Girard JP, Kress BD, Fuchs JW, Thomason WD, Schweickert BT, Pun BT, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2008 Jan 12; 371 (9607): 126-34.
195. Sottile FD, Marrie TJ, Prough DS, Hobgood CD, Gower DJ, Webb LX, et al. Nosocomial pulmonary infection: possible etiologic significance of bacterial adhesion to endotracheal tubes. *Crit Care Med* 1986 Apr; 14 (4)-265-70.
196. Feldman C, Kassel M, Cantrell J, Kaka S, Morar R, Goolam-Mohamed A, et al. The presence and sequence of endotracheal tube colonization in patients undergoing mechanical ventilation. *Eur Respir J* 1999 Mar; 13 (3): 546-51.
197. Adair CG, Gorman SP, Feron BM, Byers LM, Jones DS, Goldsmith CE. Implications of endotracheal tube biofilm for ventilator-associated pneumonia.

- Intensive Care Med 1999 Oct; 25 (10): 1072-6.
198. Gil-Perotin S, Ramirez P, Marti V, Sahuquillo JM, Gonzalez E, Calleja I, Menendez R, Bonastre J. Implications of endotracheal tube biofilm in ventilator-associated pneumonia response: a state of concept. *Crit Care*. 2012 May 23; 16(3): R93.
  199. Rupp ME, Fitzgerald T, Marion N, Helget V, Puumala S, Anderson JR. Effect of silver-coated urinary catheters: efficacy, cost-effectiveness, and antimicrobial resistance. *Am J Infect Control* 2004 Dec; 32 (8): 445-50.
  200. Bonten MJ, Kollef MH, Hall JB. Risk factor for ventilator-associated pneumonia: from epidemiology to patient management. *Clin Infect Dis* 2004 Apr 15; 38 (8): 1141-9.
  201. Valencia M, Ferrer M, Farré R, Navajas D, Badia JR, Nicolás JM, et al. Automatic control of tracheal tube cuff pressure in ventilated patients in semirecumbent position: a randomized trial. *Crit Care Med* 2007 Jun; 35 (6): 1543-9.
  202. Mahul P, Auboyer C, Jospe R, Ros A, Guerin C, El Khouri Z. Prevention of nosocomial pneumonia in intubated patients: respective role of mechanical subglottic secretions drainage and stress ulcer prophylaxis. *Intensive Care Med* 1992; 18 (1): 20-5.
  203. Valles J, Artigas A, Rello J, Bonsoms N, Fontanals D, Blanch L. Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 1995 Feb 1; 122 (3): 179-86.
  204. Smulders K, Van der Hoeven H, Weers-Pothoff I, Vandebroucke-Grauls C. A randomized clinical trial of intermittent subglottic secretion drainage in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 2002 Mar; 121 (3): 858-62.
  205. Dezfulian C, Shojania K, Collard HR, Kim HM, Matthay MA, Saint S. Subglottic secretion drainage for preventing ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med* 2005 Jan; 118 (1): 11-8.
  206. Rello J, Sonora R, Jubert P, Artigas A, Rue M, Valles J. Pneumonia in intubated patients: role of respiratory airway care. *Am J Respir Crit Care Med*, 119 Jun; 154 (1): 111-5.
  207. Bouza E, Pérez MJ, Muñoz P, Rincón C, Barrio JM, Hortal J. Continuous aspiration of subglottic secretions in the prevention of ventilator-associated pneumonia in the postoperative period of major heart surgery. *Chest* 2008 Nov; 134 (5): 938-46.
  208. Sengupta P, Sessler DI, Maglinger P, Wells S, Vogt A, Durrani J, et al. Endotracheal tube cuff pressure in three hospitals, and the volume required to produce an appropriate cuff pressure. *BMC Anesthesiol* 2004 Nov 29; 4(1) : 8.

209. Bunegin L, Albin MS, Smith RB. Canine tracheal blood flow after endotracheal tube cuff inflation during normotension and hypotension. *Anesth Analg* 1993 May; 76 (5): 1083-90.
210. Seegobin RD, Van Hasselt GL. Endotracheal cuff pressure and tracheal mucosal blood flow: endoscopic study of effects of four large volume cuffs. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984 Mar 31; 288 (6422): 965-8.
211. Craven DE, Steger KA. Epidemiology of nosocomial pneumonia. New perspectives on an old disease. *Chest* 1995 Aug; 108 (2 Suppl): 15-165.
212. Craven DE, Goularte TA, Make BJ. Contaminated condensate in mechanical ventilator circuits. A risk factor for nosocomial pneumonia? *Am Rev Respir Dis* 1984 Apr; 129 (4): 625-8.
213. Lorente L, Lecuona M, Jiménez A, Mora ML, Sierra A. Influence of an endotracheal tube with polyurethane cuff and subglottic secretion drainage on pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Dec 1; 176 (11): 1079–83.
214. Cook D, De Jonghe B, Brochard L, Brun-Buisson C. Influence of airway management on ventilator-associated pneumonia: evidence from randomized trials. *JAMA* 1998 Mar 11; 279 (10): 781-7.
215. Babcock HM, Zack JE, Garrison T, Trovillion E, Jones M, Fraser VJ, et al. An educational intervention to reduce ventilator-associated pneumonia in an integrated health system: a comparison of effects. *Chest* 2004 Jun; 125 (6): 2224-31.
216. Zack JE, Garrison T, Trovillion E, Clinkscale D, Coopersmih CM, Fraser VJ. Effect of an education program aimed at reducing the occurrence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2002 Jan; 30 (1): 59-64.
217. Kollef MH, Shapiro SD, Boyd V, Silver P, Von Harz B, Trvillion E. A randomized clinical trial comparing an extended-use hygroscopic condenser humidifier with heated-water humidification in mechanically ventilated patients. *Chest* 1998 Mar; 113 (3): 759-67.
218. Markowicz P, Ricard JD, Dreyfuss D, Mier L, Brun P, Coste F, et al. Safety, efficacy, and cost-effectiveness of mechanical ventilation with humidifying filters changed every 48hours: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 2000 Oct; 28 (10): 3547-54.
219. Orozco-Levi M, Torres A, Ferrer M, Piera C, El-Ebiary M, De la Bellacasa JP. Semirecumbent position protects from pulmonary aspiration but not completely from gastroesophageal reflux in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 Oct; 152 (4 Pt 1): 1387-90.

220. Torres A, Serra-Batlés J, Ros E, Piera C, Puig J, De la Bellacasa P, et al. Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. *Ann Intern Med* 1992 Apr 1; 116 (7): 540-3.
221. Ibáñez, Peñafiel A, Raurich JM, Marsé P, Jordá R, Mata F. Gastroesophageal reflux in intubated patients receiving enteral nutrition: effect of supine and semirecumbent positions. *J Parenter Enteral Nutr* 1992 Sept-Oct, 16 (5): 419-22.
222. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolás JM, Nogué S, Ferrer M. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomized trial. *Lancet* 1999 Nov 27; 354 (9193): 1851-8.
223. Nelson LD, Choi SC. Kinetic therapy in critically ill trauma patients. *Clin Intensive Care* 1992; 3 (6): 248-52.
224. Traver GA, Tyler ML, Hudson LD, Sherrill DL, Quan SF. Continuous oscillation: outcome in critically ill patients. *J Crit Care* 1995 Sept; 10 (3): 97-103.
225. Artinian V, Krayem H, DiGiovine B. Effects of early enteral feeding on the outcome of critically ill mechanically ventilated medical patients. *Chest*, 2006 Apr; 129 (4): 960-7.
226. Cook D, Jonghe BD, Heyland D. The relation between nutrition and nosocomial pneumonia: randomized trials in critically ill patients. *Crit Care* 1997; 1 (1): 3-9.
227. Gramlich L, Kichian K, Pinilla J, Rodych NJ, Dhaliwal R, Heyland DK. Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result in better outcomes in critically ill adult patients? A systematic review of the literature. *Nutrition* 2004 Oct; 20 (10): 843-8.
228. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW. Nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients: are we ready for evidence-based clinical practice guidelines? *Nutr Clin Pract* 2004 Jun; 19 (3): 193-200.
229. Aydogdu M, Gursel G, Hizel K, Ozis TN. Comparison of the serial surveillance with quantitative and non-quantitative tracheal aspirate in predicting ventilator-associated pneumonia etiology in patients receiving antibiotic therapy. *Minerva Anestesiol* 2010; 76:600-8.
230. Stolz D, Smyrniotis M, Eggimann P, Pargger H, Thakkar N, Siegemund M, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J*. 2009; 34 (6): 1364–75.