

**BACTERIÈMIA EN LA PNEUMÒNIA NOSOCOMIAL I
PNEUMÒNIA ASSOCIADA A VENTILACIÓ MECÀNICA EN
PACIENTS TRAUMÀTICS: RESULTATS DE L'EU-PNEUMONIA
SURVEY 2005**

TESI DOCTORAL

MÒNICA MAGRET IGLESIAS

DIRECTOR: JORDI RELLO CONDOMINES

TUTOR: JORDI ALMIRALL I PUJOL

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA (UAB)

FACULTAT DE MEDICINA, BARCELONA 2012

**Life is what happens while you are busy
making other plans.**

John Lennon

DEDICATÒRIES

A en Marc i en Nil, les dues petites vides que aviat tindrem entre nosaltres i que tant s'han fet esperar. Sense ells no hagués estat possible la paraula futur, ells m'han donat la força per continuar somiant.

A l'Avilés, l'amor de la meva vida, ell m'ha donat la pau que necessito. Sense ell no hagués estat possible ni les dues vides peticonetes ni la força suficient per aconseguir tirar endavant. És increïble la capacitat que tens per no perdre mai l'esperança ni l'optimisme. T'estimo nino!!!

Als meus pares, que són els màxims responsables que jo hagi arribat fins on he arribat. Amb el seu esforç i amor incondicional m'han ensenyat el que són els valors i el que significa estimar.

A en Sergi i en Carles, els que sempre seran "els nens" tot i que aviat els hi tocarà canviar de paper, la meva vida hagués estat molt buida sense ells.

A la Màrie, la Marta i la Sílvia, amigues fins al final, passi el que passi.

I a la gent que per desgràcia ens han anat deixant aquests anys i que tanta il.lusió em faria veure una vegada més, especialment a tu, mai t'oblidaré ...

AGRAÏMENTS

- Al Dr. Rello, director d'aquesta tesi. Ell m'ha ensenyat a estimar la nostra especialitat i a no donar-me mai per vençuda. Sense ell i la seva confiança amb mi, aquest projecte mai s'hagués pogut dur a terme. Saps que t'ho agraeixo molt Jordi.

- Al Dr. Almirall, codirector d'aquesta tesi. Per confiar i donar suport a aquest projecte.

- Al Dr. Díaz, Emili pels amics. Gràcies per ensenyar-me, renyar-me, escoltar-me i fer-me créixer durant la residència. Sempre has estat la meva referència i saps que encara ho continues sent.

- Al "gabinete de crisis" format per la Loreto (Dra. Vidaur) i la "Bego". Sense elles dues la residència hagués estat insuportable. Amb la Loreto vam aterriçar a un lloc desconegut el mateix dia. Des del primer moment hi va haver una sintonia molt especial que espero que es mantengui per molt anys, tot i que ara ens separen uns quants quilòmetres. Amb ella he compartit les pitjors guàrdies de la meva vida (i no per culpa meva...) i les millors "farres". Gràcies per ensenyar-me a posar en entredit el més evident, en medicina mai dos més dos fan quatre. A la Bego per ser com una segona "mami", sempre hi és quan la necessites i entregada al cent per cent.

- Al Dr. Mariné, collons!!! collons!!! Hubiera o hubiese, gràcies per donar "aire" en els moments complicats. Al Dr. Alonso, "chiquitín" pels amics. Gràcies per ajudar-me a no perdre l'esperança. En un moment de la meva vida en el que em sentia molt sola, els teus consells em van ajudar molt. La vostra experiència ha estat un puntal en el servei.

- A l'Àngel, Dr. Pobo. Per ser la "xispa" del servei. Va arribar en el moment més oportú i ha aportat aquell humor tan àcid que sovint fa molta falta. Amic carinyós i detallista. Et desitjo tota la felicitat del món.

- A l'Ale, Dr. Rodríguez, per ensenyar-me el que és la disciplina i la lleialtat tot i les adversitats.

- A la Mari, Dra. Gilavert. Tot i que la nostra relació no va ser prou fluïda al principi, era la meva resident gran., he descobert en ella una gran persona, sincera, carinyosa i amb un sisè sentit molt especial.

- Al Dr. Sandiumenge, per fer-me passar els moments més divertits de la residència. Gràcies per la teva espontaneïtat!!

- A la Dra. Boqué, gran intensivista. Gràcies per fer-me veure aquell punt de vista de l'intensivista més pràctic i pragmàtic, però sempre amb una base sòlida i amb gran sentit comú.

- A la Dra. Bodí, per obrir-me els ulls en un altre aspecte molt interessant i vital de l'intensivisme. Et desitjo tota la sort del món en el projecte que estàs duent a terme.

- Als resis, que aporten la "vidilla" en un servei. Sobretot a la Marta, en ocasions l'hagués matat!!!! I ara la trobo tant a faltar... . Tot i que cadascú ha pres el seu camí, ens uneix una amistat molt especial, és com la germana petita que sempre he volgut tenir!!!!

- A la Rosi, amb la que he compartit moltes més coses que un any de despatx juntes, gràcies per la teva ajuda sense demanar mai res a canvi.

- A la Dra. Vallverdú, Cap de Servei de UCI de l'Hospital Sant Joan de Reus, per acollir-me en el seu servei en un moment molt complicat. Gràcies per recolzar-me en tot, tan en l'aspecte professional com personal.

- A la Conxi, Dra. Rovira, per ser la meva companya actual de batalla. Gràcies pel teu suport. Saps que m'encanta treballar amb tu!!!

- A les infermeres de la UCI de l'Hospital Sant Joan de Reus: Cris, Laia, Lúdia, Anabel, Sandra, Marta, Jetzabel, Ramon Per fer-me sentir com a casa... .

RESUM PRIMER ARTICLE

Introducció: Donat que els hemocultius positius són poc freqüents en els pacients amb PN els agents patògens responsables solen aïllar-se de mostres respiratòries. Estudis sobre la PAH han reportat taxes de mortalitat de fins a un 50%. El propòsit d'aquest estudi és comparar els factors de risc, agents patògens i els *outcomes* de la PNB i la PNNB.

Mètodes: Es tracta d'un estudi prospectiu, observacional i multicèntric (27 UCIs de 9 països europeus). Es van reclutar pacients de manera consecutiva que requerien VM invasiva amb el diagnòstic d'ingrés de pneumònia o pacients sota VM invasiva durant més de 48 hores independentment del diagnòstic d'ingrés.

Resultats: Un total de 2.436 pacients van ser avaluats, 689 pacients intubats van ser diagnosticats de PN, 224 d'ells van desenvolupar PAH i 465 van desenvolupar PAV. Els hemocultius van ser extrets en 479 (69.5%) pacients, 70 (14.6%) van ser positius. Els pacients amb PNB van tenir una major puntuació en el SAPS II *score* (51.5 (19.8) vs 46.6 (17.5), $p = 0.03$) i van ser més freqüents en pacients mèdics (77.1% vs 60.4%, $p = 0.01$). La mortalitat a la UCI fou més elevada en els pacients amb PNB en comparació amb els pacients amb PNNB (57.1% vs 33%, $p < 0.001$). Els pacients amb PNB tenien una estada mitjana a la UCI, després de l'aparició de la pneumònia, més prolongada que els pacients amb PNNB (28.5 (30.6) vs 20.5 (17.1) dies, $p = 0.03$). L'anàlisi de regressió logística va confirmar que els pacients mèdics (OR = 5.72, IC 95% = 1.93 - 16.99, $p = 0.002$), el SARM (OR = 3.42, IC 95% = 1.57 - 5.81, $p = 0.01$), l' *A. baumannii* (OR = 4.78, IC 95% = 2.46 - 9.29, $p < 0.001$) i els dies de VM (OR = 1.02, IC 95%: 1.01 -

1.03, $p < 0.001$) eren factors de risc que es van associar de manera independent als episodis de bacterièmia.

La bacterièmia (OR = 2.01, IC 95% = 1.22 - 3.55, $p = 0.008$), la categoria diagnòstica (pacients mèdics (OR = 3.71, IC 95% = 2.01 - 6.95, $p = 0.02$) i els pacients quirúrgics (OR = 2.32, IC 95% = 1.10 - 4.97, $p = 0.03$)) i una major puntuació de SAPS II *score* (OR = 1.02, IC 95%: 1.01 - 1.03, $p = 0.008$) van ser factors de risc independents de mortalitat.

Conclusions: Els episodis de PNB són més freqüents en els pacients mèdics, en la PN per SARM i *A. baumannii* i la VM prolongada, i es van associar independentment amb majors taxes de mortalitat.

RESUM SEGON ARTICLE

Introducció: Els pacients traumàtics que desenvolupen PAV presenten característiques específiques pel que fa a l'etiologia i els factors de risc associats. El nostre objectiu és descriure les diferències en l' *outcome* en el pacient traumàtic i no traumàtic que desenvolupa PAV.

Mètodes: Estudi prospectiu i observacional realitzat en 27 UCIs de nou països europeus. Es van incloure els pacients que requerien VM invasiva durant més de 48 hores i que van desenvolupar PAV. Es va utilitzar el model de regressió logística per avaluar els factors de risc associats de forma independent a la mortalitat en pacients traumàtics que van desenvolupar PAV.

Resultats: Un total de 2.436 pacients van ser avaluats, 465 van desenvolupar PAV i d'aquests 128 (27.5%) eren pacients traumàtics. Els pacients traumàtics eren més joves que els no traumàtics (45.3 (19.4) vs 61.1 (16.7), $p < 0.0001$). Els pacients no traumàtics tenien un SAPS II *score* més elevat que els pacients traumàtics (45.5 (16.3) vs 41.1 (15.2), $p = 0.009$). Els agents patògens més freqüentment aïllats en els pacients traumàtics amb PAV precoç van ser *Enterobacteriaceae spp* (46.9% vs 27.8%, $p = 0.06$) seguit per SASM (30.6% vs 13%, $p = 0.03$) i després per *H. influenzae* (14.3% vs 1.9%, $p = 0.02$), i el patogen més prevalent en la PAV tardana va ser *A. baumannii* (12.2% vs 44.4%, $p < 0.0001$). La mortalitat va ser més elevada en els pacients no traumàtics que en els pacients traumàtics (42.6% vs 17.2%, $p < 0.001$, OR = 3.55, IC 95% = 2.14 - 5.88). La regressió logística ajustada per sexe, edat, SAPS II *score* en el moment d'ingrés a la UCI i el SOFA *score* el dia del diagnòstic de la PAV, va

confirmar que el pacient traumàtic es va associar amb una menor mortalitat en comparació amb els pacients no traumàtics (OR = 0.37, IC 95% = 0.21 - 0.65).

Conclusions: Els pacients traumàtics que desenvolupen PAV tenen diferents característiques demogràfiques i etiologia de la PAV. Després d'ajustar per potencials factors de confusió, els episodis de PAV en els pacients de traumàtics s'associen amb una menor mortalitat en comparació amb els pacients no traumàtics.

Tesi doctoral presentada per optar al grau de Doctor en Medicina per :

Mònica Magret Iglesias

Barcelona,

**BACTERIÈMIA EN LA PNEUMÒNIA NOSOCOMIAL I
PNEUMÒNIA ASSOCIADA A VENTILACIÓ MECÀNICA EN
PACIENTS TRAUMÀTICS: RESULTATS DE L'EU-PNEUMONIA
SURVEY 2005**

ÍNDEX

1.- INTRODUCCIÓ	16
1.1.- Pneumònia associada a la ventilació mecànica: perspectiva actual	16
1.2.- EU-PNEUMONIA Survey 2005	17
1.3.- Pneumònia nosocomial bacterièmica	18
1.3.1.- Etiologia de la pneumònia nosocomial bacterièmica	19
1.3.2.- Pneumònia nosocomial bacterièmica: factors de risc i mortalitat	20
1.4.- Pneumònia associada a ventilació mecànica en pacients traumàtics	21
1.4.1.- Etiologia de la pneumònia associada a ventilació mecànica en pacients traumàtics	22
1.4.2.- Factors de risc de la pneumònia associada a ventilació mecànica en pacients traumàtics	23
1.4.3.- Mortalitat de la pneumònia associada a ventilació mecànica en pacients traumàtics	26
2.- JUSTIFICACIÓ GENÈRICA DEL PROJECTE	27
3.- OBJECTIUS DE L'ESTUDI	29
3.1.- Objectius primer article	29
3.2.- Objectius segon article	29
4.- MATERIAL I MÈTODE	30

4.1.- Disseny de l'estudi	30
4.2.- Criteris d'inclusió	30
4.3.- Variables analitzades	30
4.4.- Comitè d'ètica	31
4.5.- Definicions	31
4.6.- Microbiologia	33
4.7.- Anàlisi estadística	33
4.7.1.- Anàlisi estadística primer article	33
4.7.2.- Anàlisi estadística segon article	34
5.- RESULTATS	36
5.1.- Resultats primer article	36
5.1.1.- Variables epidemiològiques de la població estudiada	36
5.1.2.- Outcomes en pacients diagnosticats de pneumònia nosocomial bacterièmica i no bacterièmica	39
5.1.3.- Etiologia microbiològica dels episodis de bacterièmia en els pacients amb pneumònia nosocomial	40
5.1.4.- Etiologia microbiològica de la pneumònia nosocomial bacterièmica i no bacterièmica	41
5.1.5.- Factors de risc per bacterièmia	42
5.1.6.- Factors de risc per mortalitat	45

5.2.- Resultats segon article	48
5.2.1.- Variables epidemiològiques de la població estudiada	48
5.2.2.- Tècniques diagnòstiques	52
5.2.3.- Outcomes en pacients diagnosticats de pneumònia associada a ventilació mecànica traumàtics i no traumàtics	53
5.2.4.- Patògens aïllats a les mostres respiratòries dels pacients traumàtics diagnosticats de pneumònia associada a ventilació mecànica	55
6.- ARTICLES PUBLICATS	57
6.1.- Primer article	57
6.2.- Segon article	66
7.- DISCUSSIÓ	73
7.1.- Discussió primer article	73
7.2.- Discussió segon article	79
8.- CONCLUSIONS	83
8.1.- Conclusions primer article	83
8.2.- Conclusions segon article	83
9.- IMPLICACIONS CLÍNiques	84
10.- BIBLIOGRAFIA	85
11.- ABREVIATURES	97

12.- ANNEXOS	99
12.1- Annex 1: Llista d'investigadors	99
12.2.- Annex 2: Model de full de recollida de dades	100

1.- INTRODUCCIÓ

1.1.- Pneumònia associada a la ventilació mecànica: perspectiva actual

En les últimes dècades s'ha observat un augment constant de la morbiditat i la mortalitat associada a infeccions nosocomials. La PN és la segona infecció nosocomial més freqüent en pacients hospitalitzats, sent la PAV la infecció nosocomial líder a les UCIs i representa més del 80% de tots els episodis de PN [1]. Els rangs de freqüència de la PN oscil·len entre cinc i deu casos per cada 1.000 ingressos hospitalaris, i augmenta de 6 a 20 vegades en pacients sotmesos a VM [2-5]. S'ha estimat que més del 50% dels pacients críticament malalts rebran almenys un antibiòtic durant la seva estada a la UCI, i la pneumònia és la principal raó per a la prescripció d'antibiòtics [2,3,6].

Donada la importància de la pneumònia que requereix VM respecte a la freqüència, la mortalitat, i els costos sanitaris, la literatura mèdica és plena de discussions sobre els mètodes que s'han d'utilitzar per diagnosticar la pneumònia en les UCIs [1,2,7-9]. No obstant això, hi ha una gran desproporció entre el pes d'aquesta entitat i la poca informació sobre la pràctica real. Els estudis individuals suggereixen que la pràctica clínica real sovint difereix de les recomanacions de la literatura. L'únic estudi multicèntric que analitza aquesta desproporció real fou el de Boots *et al* [10-12] realitzat a Austràlia i Nova Zelanda (ANZPIC II). Davant d'aquesta manca de informació en el nostre àmbit, es va dissenyar l'estudi EU-VAP/CAP per examinar de manera prospectiva el diagnòstic clínic de tots els tipus de pneumònia que requerien VM en una gran mostra de UCIs d'Europa, amb l'objectiu de definir millor la pràctica clínica real de la pneumònia en pacients ventilats a les UCIs europees.

1.2.- EU-PNEUMONIA Survey 2005

L' EU-VAP/CAP Pneumonia Survey 2005 fou un estudi específicament dissenyat per analitzar el maneig clínic de la pneumònia en les UCIs d'Europa. La literatura és plena de discussions sobre els mètodes que s'han d'emprar per diagnosticar i tractar la pneumònia a les UCIs [13]. Però realment hi ha molt poca informació sobre la pràctica clínica real i el perquè d'aquesta pràctica. Com s'ha comentat anteriorment, els estudis unicèntrics mostren que la pràctica real sovint difereix molt de les recomanacions de les guies clíniques. Les últimes guies del ATS / IDSA [2] poden ser vistes com una amenaça per al lideratge en la gestió de ESICM de la PAV, responsable dels dos terços de les prescripcions d'antibiòtics terapèutics a la UCI. Per tant, la secció d'infeccions de la ESICM es va marcar com a objectiu definir millor la pràctica clínica a Europa.

L'EU-VAP/CAP és un estudi prospectiu, observacional i multicèntric realitzat en 27 UCIs de nou països europeus: Bèlgica, França, Alemanya, Grècia, Itàlia, Irlanda, Portugal, Espanya i Turquia. L'objectiu fou la recopilació de dades per períodes consecutius de 100 pacients admesos en cada UCI amb un període de recollida d'entre 6 i 12 mesos (segons la mida i el tipus de les UCI participants) durant els anys 2007-2008. Els objectius principals de l'estudi foren:

1. Definir les investigacions específiques realitzades per confirmar el diagnòstic, la seva relació amb l'inici de la teràpia i la raó per dur a terme la investigació.

2. Definir les diferències d'enfoc en la investigació de PAC i PN en pacients que requerien VM.
3. Definir l'ús terapèutic d'antibiòtics davant la sospita de pneumònia en les UCIs d'Europa.
4. Comparar els microorganismes aïllats i la seva sensibilitat a l'antibiòtic prescrit.
5. Qualificació del grau de sospita d'infecció relacionada amb l'inici de la teràpia amb antibiòtics.
6. Determinar l'*outcome* de la pneumònia en les UCIs europees.
7. Descriure les característiques clíniques dels pacients ventilats per pneumònia a la UCI.

Els dos subgrups de malalts que són els objectius d'anàlisi d'aquesta tesi són: la PN bacterièmica i la PAV en pacients politraumàtics.

1.3.- Pneumònia nosocomial bacterièmica

La resposta a la PN es pot manifestar des de formes localitzades al pulmó amb poca repercussió sistèmica, fins a efectes col.laterals sistèmics o disseminació de la resposta inflamatòria i desencadenar un xoc sèptic i/o bacterièmia. La presència de bacterièmia representa un fracàs en les defenses de l'individu per contenir la infecció en el focus primari. Normalment les defenses de l'hoste responen ràpidament a un sobtada afluència de microorganismes patògens, particularment per l'eficiència de la fagocitosi per macròfags o pel sistema mononuclear fagocític que ajuda a eliminar la sang de gèrmens en pocs minuts o hores. El *clearance* d'aquests patògens pot ser més eficient si l'hoste té anticossos específics per determinats gèrmens, o menys eficient quan aquests

són gèrmens encapsulats o com alguns patògens com ara *Staphylococcus aureus* que té una capacitat d'adherència més important que altres patògens [14] i per tant té més probabilitats de desenvolupar bacterièmia. La presència de microorganismes vius a la sang té una importància clínica substancial. És un indicador d'infecció disseminada i com a tal generalment indica un pitjor pronòstic que l'associat a una infecció localitzada. Un estudi multicèntric de 30 UCIs espanyoles [15] va recollir totes les bacterièmies nosocomials adquirides a la UCI i aquestes es van classificar segons la resposta sistèmica que provocaven en els pacients en funció de les noves definicions de sèpsia, sèpsia severa i xoc sèptic. Van observar que les bacterièmies associades a PAV mostraven més incidència de sèpsia severa i xoc sèptic que no pas la bacterièmia associada a catèter.

Tot i que la PN és la segona causa de bacterièmia nosocomial a la UCI [15-18] després de la bacterièmia secundària a catèter, els hemocultius positius no són comuns en els pacients que pateixen PN, per tant els patògens responsables d'aquesta entitat són en general aïllats en mostres respiratòries [19-21]. Estudis previs mostren una prevalença de bacterièmia que oscil·la entre el 8 i el 20% en tots els pacients amb PN no ingressats a la UCI [22,23]. En l'estudi de Agbaht *et al* on només es van incloure pacients de la UCI amb el diagnòstic de PAV la prevalença és del 17,6% [24].

1.3.1.- Etiologia de la pneumònia nosocomial bacterièmica

Tot i que qualsevol microorganisme pot ser responsable de produir bacterièmia, els estafilococs i els BGN formen part de la gran majoria de casos.

En l'estudi de Agbaht *et al* [24] on es comparava la mortalitat en pacients amb PAV bacterièmica i no bacterièmica, el *S. aureus* (incloent-hi tant el SASM com el SARM) i la *Pseudomonas aeruginosa* van ser els agents patògens més freqüentment

associats a bacterièmia. En un estudi de 7 anys de durada de PNB (en pacients ingressats i no ingressats a UCI), Taylor *et al* [22] va observar que el *S. aureus* s'aïllava en el 27% dels casos de PNB i *P. aeruginosa* en el 12% dels episodis. El *S. aureus* i la *P. aeruginosa* van ser també els patògens més freqüentment aïllats (24% i 20% respectivament) en una cohort de 112 pacients de la UCI amb el diagnòstic de PNB [25].

1.3.2.- Pneumònia nosocomial bacterièmica: factors de risc i mortalitat

Existeixen nombrosos factors de risc de mortalitat associats en general a bacterièmia nosocomial. Els més extensament reconeguts són l'edat, la severitat de les malalties subjacents dels pacients i el tractament antibiòtic inadequat. D'entre altres factors de risc potencialment relacionats amb l'*outcome* s'han descrit múltiples focus d'infecció, bacterièmies associades a patògens multiresistents com *S. aureus*, *P. aeruginosa* i *Serratia spp*, bacterièmies polimicrobianes i factors relacionats amb l'hoste com hipotensió, xoc i la disfunció orgànica.

En la literatura trobem pocs estudis que analitzin els factors de risc específics per al desenvolupament de bacterièmia en pacients amb pneumonia nosocomial. En un recent estudi publicat per Agbaht *et al* [24] s'observa que els factors de risc independents pel desenvolupament de bacterièmia en pacients amb PAV són el SARM i l'hospitalització prolongada.

En quant a mortalitat en bacterièmies secundàries a PN, els estudis publicats han reportat taxes de fins al 50% [26,27]. Tot i que l'impacte de la resistència a la meticil·lina en l'*outcome* dels pacients amb bacterièmia per *S. aureus* ha estat àmpliament avaluat, hi ha poca informació sobre l'impacte del SARM en pacients amb PNB. Un estudi prospectiu realitzat en un sol hospital va mostrar recentment que el

SARM es va associar a PNB i que la mortalitat per bacterièmia era significativament més alta en aquests pacients [24]. Encara no es coneix si aquests resultats són generalitzables a altres institucions.

1.4.- Pneumònia associada a ventilació mecànica en pacients traumàtics

El pacient politraumàtic greu és una de les principals causes d'ingrés a les UCIs i afecta especialment als joves. Malgrat els avenços en la reanimació, procediments quirúrgics i tècniques de suport, aquesta "plaga moderna" s'associa amb una mortalitat i morbiditat considerable. La PAV és la infecció més freqüent i greu entre els pacients traumàtics ingressats a la UCI. En els pacients traumàtics sotmesos a VM la PAV és una de les complicacions principals amb una incidència aproximadament del 40 al 50%. Aquesta alta incidència es pot explicar per la disminució del nivell de consciència, la immunosupressió i la necessitat d'intubació orotraqueal d'emergència. Encara que, en les últimes dècades diversos estudis mostren que la mortalitat de la PAV en els pacients politraumàtics és del 8% al 59%, recentment en altres estudis, s'ha observat que la PAV no sembla augmentar la taxa de mortalitat en els pacients traumàtics severos.

Els pacients traumàtics tenen un augment en la resposta inflamatòria sistèmica, que pot predisposar al desenvolupament de la PAV, especialment en la fase de resposta de la compensació antiinflamatòria, que es caracteritza per una disminució en la resistència a la infecció [28].

Les diferències en la microbiologia són de suma importància en la pràctica clínica ja que un tractament antibiòtic empíric inadequat de la PAV és un predictor independent de mortalitat en poblacions heterogènies de les UCI [29,30] inclosos els pacients traumàtics [31].

La influència de les diferents estratègies de diagnòstic en l'*outcome* ha estat avaluat en assajos aleatoris realitzats en UCIs de població heterogènia [32,33]. Si això pot influir en l'*outcome* dels pacients traumàtics és en realitat una pregunta sense una resposta definitiva.

1.4.1.- Etiologia de la pneumònia associada a ventilació mecànica en pacients traumàtics

La PAV en els pacients traumàtics difereix de la PAV en els pacients no traumàtics per presentar factors de risc característics i s'associa freqüentment a patògens específics en la primera setmana com són el SAMS i *Haemophilus influenzae*. Donada l'alta incidència de PAV precoç causada per SAMS s'han dut a terme diferents estudis per valorar la relació entre la colonització del tracte respiratori i PAV. Ewig *et al* [34] van realitzar un estudi observacional on van analitzar els patrons de colonització bacteriana en els pacients amb TCE greu i VM. Van observar que la colonització inicial de la via aèria superior i inferior era principalment per SAMS, *H. influenzae* i *Streptococcus pneumoniae*. Aquest patró de colonització era un predictor de risc independent de colonització posterior de l'arbre traqueobronquial. Tot i que la colonització inicial de l'arbre traqueobronquial per SAMS, *H. influenzae* i *S. pneumoniae* estava associada amb una probabilitat més alta de PAV precoç, no es va trobar cap factor de risc independent. També van mostrar que l'exposició al tractament antibiòtic previ tenia un efecte protector contra aquests patògens. Posteriorment, Sirvent *et al* [35] van demostrar que la colonització traqueal per SAMS, *H. influenzae* o *S. pneumoniae* dins de les primeres 24 hores d'intubació era un factor de risc independent per al desenvolupament de PAV precoç en els pacients amb TCE. Brochard *et al* [36] va mostrar en un estudi prospectiu observacional en pacients amb TCE que la càrrega bacteriana nasal de SAMS, la broncoaspiració abans de la intubació i l'ús de barbitúrics

eren factors de risc independents específics per a la PAV precoç. Recentment Agbaht *et al* [37] va dirigir un estudi observacional retrospectiu per avaluar si el pacient traumàtic influïa en l'epidemiologia de la PAV. Van observar que entre els pacients amb PAV precoç, el SAMS era el patogen més freqüentment aïllat en els pacients traumàtics, mentre que en els pacients no traumàtics, *Streptococcus spp* era l'espècie més freqüent i significativament associada amb la PAV precoç, i és més, en els pacients amb PAV precoç i sense exposició a tractament antibiòtic previ, el SAMS era significativament més freqüent en els pacients traumàtics que en els pacients no traumàtics. El SAMR no era el responsable dels episodis de PAV precoç en pacients traumàtics. Els casos de PAV per MRSA en pacients traumàtics es van produir en pacients amb més de 10 dies d'ingrés a UCI, quan els pacients ja havien estat sotmesos a l'efecte de factors de risc similars a la resta de pacients.

En l'estudi de Agbaht *et al* [37], s'observa que els patògens responsables de la PAV tardana eren el SAMS i els BGN no fermentadors. Els BGN no fermentadors eren significativament més freqüents en la PAV tardana que a la PAV precoç. Aquests patògens van ser aïllats en pacients amb factors de risc com la PAV tardana i amb exposició prèvia a tractament antibiòtic. Van observar també que en la PAV tardana hi havia una distribució diferent de patògens en els pacients traumàtics, on *Acinetobacter baumannii* era el patogen més freqüentment aïllat comparat amb els pacients no traumàtics on *P. aeruginosa* era el patogen aïllat més freqüent. El SAMR es va aïllar en pacients amb més de 10 dies de VM. Aquest patogen es va associar de manera significativa a l'absència de trauma, la PAV tardana i la recent exposició antibiòtica.

1.4.2.- Factors de risc de la pneumònia associada a ventilació mecànica en pacients traumàtics

Els pacients traumàtics poden aspirar secrecions orofaríngees després d'una lesió cerebral, durant la ressuscitació o com a conseqüència de la intubació. La intubació orotraqueal és el principal factor de risc per desenvolupar PAV ja que augmenta el risc d'aspiració i danya el mecanisme de *clearance* bronquial. El procediment d'intubació en si augmenta aquest risc significativament, com s'ha demostrat en pacients que requereixen reintubació. És més, una gran majoria de pacients traumàtics necessiten intubació orotraqueal urgent a causa d'una disminució en el nivell de consciència, la PCR, agitació psicomotriu i en alguns casos per al transport aeri. Sloane *et al* [38] va mostrar que el 28% dels pacients que van requerir intubació prehospitalària de successió ràpida van desenvolupar PAV i aquesta incidència era significativament més gran que els pacients intubats al Servei de Urgències. D'altra banda, el risc acumulat de desenvolupar PAV és del 3% per dia de VM principalment dins la primera setmana d'intubació.

Els pacients traumàtics pateixen sovint una disminució en el nivell de consciència que altera el reflex de deglució. Diversos estudis han demostrat que el nivell de consciència també és un factor de risc important que augmenta la incidència de PAV. El nostre grup va mostrar [39] que la incidència de PAV era significativament més gran entre els pacients comatosos ($GCS < 9$) i que el patògen aïllat predominant en ells era el SAMS seguit per *H. influenzae*. Un altre estudi [40] va avaluar els factors de risc per desenvolupar PAV dins de les primeres 48 hores d'intubació orotraqueal en pacients no traumàtics, i va mostrar en l'anàlisi univariant que l'aspiració de gran volum de secrecions, la sedació, la intubació causada per PCR o per disminució del nivell de consciència, el procediment d'emergència, la ressuscitació cardiopulmonar i el $GSC < 9$ eren factors de risc estadísticament significatius associats amb PAV. Però en l'anàlisi multivariant, la PCR i la sedació contínua augmentava significativament el risc de PAV

amb una OR de 13.5 i 4.4 respectivament. D'altra banda, Calvalcanti *et al* [41] va mostrar en un estudi de cas-control on el TCE sever i el traumatisme cervical, mesurat pel AIS i el ISS, eren els únics factors de risc independents per el desenvolupament de PAV. Van suggerir que la necessitat de posició en decúbit supí en els pacients amb fractura cervical podia influir en aquesta associació. Una dada interessant va ser que el GSC < 8 no s'associava amb el desenvolupament de PAV. Més del 60% dels pacients van desenvolupar PAV precoç i els principals patògens eren el SAMS i el *H. influenzae*.

S'han analitzat altres factors de risc. Tejada *et al* [42] en un estudi de cohort prospectiu, van observar que la nutrició enteral contínua, la craneotomia, la durada de la VM més de 24 hores i l'ús de PEEP eren factors de risc independents per desenvolupar PAV en els pacients traumàtics. La relació entre la nutrició enteral contínua i la PAV ha estat documentada en altres estudis. L'administració de nutrició enteral amb pH alt via sonda nasogàstrica pot augmentar la colonització gàstrica bacteriana, a més del volum, pressió i reflux. Van suggerir que la relació entre l'ús de PEEP i el desenvolupament de PAV era pel fet que la PEEP s'usa en els pacients amb SDRA el qual predisposa al desenvolupament de PAV.

Com s'ha comentat prèviament en l'estudi de Rello *et al* [40] el risc de desenvolupar PAV augmentava en funció dels dies d'intubació. Mentre que la PCR i la sedació contínua s'associen al desenvolupament de PAV en els pacients intubats durant les primeres 48 hores, en els pacients intubats durant més de 48 hores no sembla existir aquesta associació. En canvi, l'ús previ d'antibiòtics es va associar amb un risc augmentat de PAV i el principal patogen associat va ser *P. aeruginosa*. Ewig *et al* [34] va veure que l'augment en la colonització dels pacients ventilats durant la seva estada a UCI era principalment a causa *P. aeruginosa* i *Acinetobacter spp*. En l'anàlisi

multivariada van observar que el tractament antibiòtic previ era l'únic factor de risc per a la PAV tardana.

1.4.3.- Mortalitat de la pneumònia associada a ventilació mecànica en pacients traumàtics

El pacient traumàtic ha estat identificat com un predictor independent pel desenvolupament de la PAV en múltiples estudis de cohorts [43,44]. Molts estudis descriuen unes taxes altes de PAV en pacients traumàtics sotmesos a VM. En estudis recents, s'ha vist que afecta aproximadament a un de cada tres pacients ventilats amb traumatismes greus [42,43]. No obstant això, la contribució de la PAV a la mortalitat en els pacients traumàtics continua sent una qüestió de gran debat [45,46]. Un estudi recent ha assenyalat que la PAV en pacients traumàtics té unes característiques epidemiològiques i *outcomes* diferents que en una UCI general [37]. No obstant això, l'anàlisi de regressió logística múltiple no es va utilitzar de manera adequada per avaluar l'impacte de la PAV en la mortalitat.

2.- JUSTIFICACIÓ GENÈRICA DEL PROJECTE

Com s'ha comentat prèviament, l'EU-PNEUMONIA Survey 2005, és un estudi multicèntric europeu dissenyat específicament de manera prospectiva per examinar el diagnòstic clínic de tots els tipus de pneumònia que requereixen VM, en una gran mostra de UCIs europees i el seu objectiu va ser definir millor la pràctica clínica de la PAV a Europa, mai realitzat fins ara.

El fet de disposar de dades epidemiològiques, etiologia, factors de risc i *outcomes* d'una mostra tan àmplia de pacients, ens ha permès analitzar i extreure dades de múltiples subgrups que presenten característiques específiques i que els diferencien del grup en conjunt.

Dins d'aquesta àmplia mostra de pacients recollits diagnosticats de pneumònia que van precisar de VM, existeixen dos grans subgrups de malalts que han estat objecte de múltiples estudis en quan a l'etiologia, epidemiologia, factors de risc i mortalitat. Aquests dos grans subgrups, que són els objectius d'anàlisi d'aquesta tesi i són: la PN bacterièmica i la PAV en pacients politraumàtics.

Donat que en algunes UCIs no es realitzen hemocultius com a protocol de diagnòstic en pacients amb sospita de PN i que aquesta informació proporciona dades útils en la informació epidemiològica sobre el patogen causal de la PN i de la seva

resistència, es va realitzar un segon anàlisi d'aquesta cohort multicèntrica de pacients amb PN [47].

Una de les principals causes de morbiditat i mortalitat en els països industrialitzats són els pacients politraumàtics. Molts d'ells requereixen ingrés a UCI i precisen VM. En els pacients traumàtics sotmesos a VM la PAV és una de les complicacions principals amb una incidència aproximadament del 40 al 50%. Encara que, en les últimes dècades diversos estudis mostren que la mortalitat de la PAV en els pacients politraumàtics és del 8% al 59%, recentment en altres estudis, s'ha observat que la PAV no sembla augmentar la taxa de mortalitat en els pacients traumàtics severos . La PAV en els pacients traumàtics difereix de la PAV en els pacients no traumàtics pel fet que no es relaciona amb els dies de VM i s'associa freqüentment a patògens específics. Per analitzar les diferències en l'etiologia, factors de risc i *outcomes* d'aquest subgrup de malalts es va realitzar un segon anàlisi d'aquesta cohort multicèntrica de pacients traumàtics amb PAV [47].

3.- OBJECTIUS DE L'ESTUDI

Els objectius es van establir en dos grups en funció dels dos subgrups de pacients analitzats en cada estudi:

3.1.- Objectius del primer article

1.1.- Confirmar si la PNB té una major taxa de mortalitat que la PNNB en els pacients ingressats a les UCIs europees.

1.2.- Identificar els factors de risc i els agents patògens que s'associen amb el desenvolupament de la PNB en els pacients ingressats a les UCIs europees.

3.2.- Objectius del segon article

2.1.- Descriure les diferències en quan a mortalitat entre els pacients traumàtics i no traumàtics que desenvolupen PAV en les UCIs d'Europa.

2.2.- Descriure les diferències en l'etiologia i tècniques diagnòstiques entre els pacients traumàtics i no traumàtics que desenvolupen PAV en les UCIs d'Europa.

4.- MATERIAL I MÈTODE

4.1.- Disseny de l'estudi

L'EU-PNEUMONIA Survey 2005 és un estudi prospectiu i observacional, realitzat en 27 UCIs de nou països europeus (Bèlgica, França, Alemanya, Grècia, Itàlia, Irlanda, Portugal, Espanya i Turquia). L'investigador principal va contactar amb un coordinador de cada país (coordinadors nacionals), que va seleccionar els centres participants del seu país. L'objectiu fou la recopilació de dades per períodes consecutius de 100 pacients admesos en cada UCI. Les dades van ser recol·lectades per l'investigador principal en cada lloc (annex 1). El període de recol·lecció de dades fou entre 6 i 12 mesos (segons la mida i el tipus de les UCIs participants) durant els anys 2007 i 2008. El full de recollida de dades es va completar de manera prospectiva, començant en el moment del diagnòstic de la pneumònia (annex 2).

4.2.- Criteris d'inclusió

Es van incloure tots aquells pacients que requerien ingrés per pneumònia o que precisaven de VM invasiva durant més de 48 hores independentment del diagnòstic d'ingrés.

4.3.- Variables analitzades

Les dades demogràfiques del pacient, el diagnòstic primari, els dies d'estada a UCI i els dies d'estada a l'hospital, comorbiditats prèvies (diabetis mellitus [48], insuficiència renal crònica [49], MPOC [50], ICC [51] i cirrosi hepàtica [52]), el SAPS II *score* [53], la durada de la VM i la mortalitat a la UCI es van registrar en tots els pacients.

Cada episodi clínic de pneumònia va ser descrit per separat. Per als pacients amb diagnòstic clínic de pneumònia, la recollida de les dades va incloure els signes clínics, la microbiologia, la gravetat del quadre sèptic (sèpsia / sèpsia greu / xoc sèptic) [54] i el SOFA *score* [55] el dia d'ingrés a UCI per PC, per la PAH i pel dia de la sospita clínica de PAV. El SAPS II *score* es va recollir el dia anterior i el dia de la sospita clínica de PAV. També es va recollir el temps d'inici de l'episodi de PAV (*gap pneumonia*) i altres processos sospitosos o concurrents de caràcter infecciosos.

4.4.- Comitè d'ètica

Aquest estudi va ser aprovat pel Consell d'Ètica del centre de coordinació (Comitè Ètic d'Investigació Clínica de l'Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona, Espanya). Els centres que van participar van rebre l'aprovació ètica de les seves institucions. El consentiment informat no va ser necessari a causa de la naturalesa observacional de l'estudi.

4.5.- Definicions

La pneumònia va ser diagnosticada per l'aparició de nous i persistents infiltrats pulmonars, no justificats per alguna altra causa, que apareixien en la radiografia de tòrax juntament amb la presència de signes inflamatoris de resposta local (secrecions purulentes) i sistèmics (recompte de leucòcits $> 10.000 / \mu\text{l}$, o augment en el recompte de glòbuls blancs superior a un 20% en absència de leucocitosi o febre), amb un inici abans o dins de les 48 hores d'ingrés hospitalari i adquirit fora d'un centre de salut [8,9].

La pneumònia nosocomial (adquirida a l'hospital) es va definir com una infecció pulmonar en pacients que no estan ventilats mecànicament i que no s'estava incubant en el moment de l'admissió i que es van iniciar 48 hores després de l'ingrés [2].

La pneumònia associada a la ventilació mecànica es va definir com una infecció pulmonar que sorgeix en més de 48 hores després de la intubació endotraqueal sense evidència de pneumònia en el moment de la intubació o el diagnòstic d'una infecció pulmonar nova si l'ingrés inicial a la UCI va ser per pneumònia [2].

- La pneumònia associada a ventilació mecànica precoç es va definir com la PAV que s'inicia en més de 48 hores però menys de 5 dies després de la intubació [2].

- La pneumònia associada a ventilació mecànica tardana es va definir com la PAV d'inici a partir del cinquè dia després de la intubació [1].

La pneumònia bacterièmica es va definir com almenys amb un hemocultiu positiu no relacionat amb una altra font de infecció i almenys un cultiu positiu de mostra respiratòria (que s'obtenia com a màxim en 48 hores de diferència). A més, almenys un dels microorganismes aïllats en mostres respiratòries s'havia d'haver aïllat en els hemocultius, mentre que tots els aïllaments en hemocultius havien de créixer de manera obligatòria i de forma simultània als obtinguts a les mostres respiratòries per ajustar-se a la definició completa de pneumònia bacterièmica. Altres creixements, tant en les vies respiratòries com als hemocultius dins d'aquest període es van definir com a resultats inconsistents.

Etiologia definitiva es va definir com aquell patogen aïllat en un pacient amb sospita de PAV en hemocultius o en cultius de les vies respiratòries i supervisat i aprovat pel metge responsable del pacient. Els cultius amb flora sapròfita com *Staphylococcus epidermidis* o coagulasa-negatiu, i *Candida spp* no es van considerar patògens.

Aquests cultius i els que no van mostrar creixement van ser classificats com a cultius negatius per l'anàlisi de les dades.

La febre es va definir com dos o més mesures consecutives de temperatura superior a 38 ° C.

La gravetat de la sèpsia es va definir com sèpsia, sèpsia greu o xoc sèptic segons la ACCP / SCCM *Consensus Conference* 1992 [54]. Per qualificar de sèpsia greu, havia d'estar present l'aparició de nous o empitjoraments en la disfunció d'òrgans que no fós del pulmó en relació amb l'episodi de pneumònia.

La disfunció orgànica es va definir d'acord amb les definicions del *SOFA score* [55].

El pacient traumàtic va ser definit com la presència de traumatismes en més d'una zona del cos o més d'un sistema, o la presència d'un traumatisme cranial greu aïllat.

L'exposició prèvia als antibiòtics es considerava quan un pacient va rebre agents antimicrobians durant els 15 dies anteriors a l'episodi de PN, amb l'excepció dels antibiòtics administrats per a la profilaxi quirúrgica [56].

4.6.- Microbiologia

L'AT quantitatiu o qualitatiu o l'examen broncoscòpic utilitzant broncoscopi amb RP o RBA van ser utilitzats per obtenir mostres respiratòries no contaminades de secrecions respiratòries de les vies respiratòries baixes pel cultiu bacterià. Les proves d'identificació i de susceptibilitat bacteriana es van realitzar mitjançant mètodes convencionals.

4.7.- Anàlisi estadística

4.7.1.- Anàlisi estadística del primer article

Les variables categòriques s'expressen com a recomptes (percentatge) i les contínues com la mitjana i DE, llevat que s'indiqui el contrari, totes les proves

estadístiques van ser de dues cues. El llindar de significació estadística es va definir com $p < 0.05$. Les diferències en les variables categòriques van ser calculades utilitzant la prova de X^2 -quadrat o la prova exacta de *Fisher*. La prova de *Mann-Whitney* i el test de *Kruskal-Wallis* es va utilitzar per les variables contínues quan fou apropiat. La regressió logística d'exclusió seqüencial (*Backward Logistic Regression*) es va utilitzar per avaluar els factors de risc de bacterièmia. Van entrar en el model les variables associades significativament amb la mortalitat en l'anàlisi univariant. Per tal d'evitar falses associacions, les variables introduïdes en els models de regressió eren les que tenien una relació en l'anàlisi univariada ($p \leq 0.05$) o una relació plausible amb la variable dependent. Les variables introduïdes al model que podrien patir fenòmens de colinealitat van ser controlades mitjançant la Tolerància i el Coeficient de Variació de la Inflació. Les variables associades a bacterièmia en l'anàlisi univariant es van incloure en una anàlisi multivariant per a la identificació de les variables independents després de l'ajust per la gravetat de malaltia utilitzant el SAPS II *score*. Per avaluar l'efecte de la bacterièmia sobre la mortalitat, la regressió logística es va ajustar segons la categoria diagnòstica d'ingrés i la gravetat de la malaltia (SAPS II *score*). Els resultats es presenten com OR i un IC del 95%. Per l'anàlisi de dades es va utilitzar el programa SPSS per a Windows 13.0.0 (SPSS, Chicago, IL, EUA).

4.7.2.- Anàlisi estadística segon article

Per l'anàlisi estadística es va utilitzar el programa SPSS versió 11.0 per a Windows (SPSS Inc., EUA). Les variables contínues s'han expressat com a mitjana i DE o mediana i rang interquartil si les seves distribucions eren esbiaixades. La prova de *t* de *Student* es va utilitzar per comparar les variables contínues amb distribució normal. El test de *Mann-Whitney* es va utilitzar per variables distributives esbiaixades i el X^2 -quadrat i prova exacta de *Fisher* per a les variables categòriques. El model de regressió

logística es va utilitzar per avaluar els factors independents associats amb la mortalitat en els pacients traumàtics amb PAV. El nivell de significació de totes les anàlisis es va definir com $p < 0.05$.

5.- RESULTATS

5.1.- RESULTATS PRIMER ARTICLE: ²*Bacteremia is an independent risk factor for mortality in nosocomial pneumonia: a prospective and observational multicenter study* Magret M, Lisboa T, Martin-Loeches I, Máñez R, Nauwynck M, Wrigge H, Cardellino S, Díaz E, Koulenti D, Rello J; EU-VAP/CAP Study Group. *Crit Care* 2011; 15(1):R62.

5.1.1.- Variables epidemiològiques de la població estudiada

Un total de 2436 pacients intubats van ser avaluats i 689 van desenvolupar PN (465 PAV i PAH 224). Els hemocultius es van extreure en 479 pacients (69.5%) i 70 (14.6%) van ser positius (Figura 1). Les variables clíniques i epidemiològiques de la població estudiada es detallen a la Taula 1.

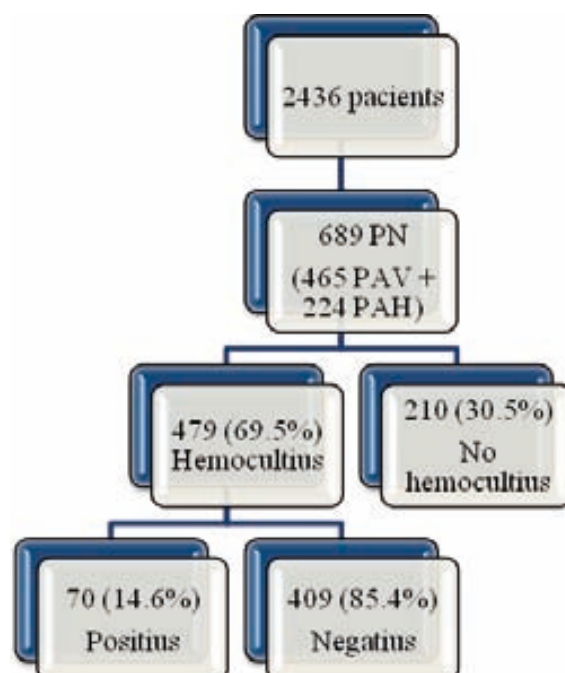


Figura 1. Distribució dels malalts inclosos a l'estudi

Variables	PNB (n = 70)	PNNB (n = 409)	valor de p
Edat en anys, (DE)	59.2 (15.4)	56.5 (18.9)	0.26
Sexe masculí (%)	71.4%	68%	0.67
SAPS II*, (DE)	51.5 (19.8)	46.6 (17.5)	0.03
Gap pneumònia en dies (DE)	7.3 (14.1)	4.9 (5.8)	0.02
Categoria diagnòstica a l'ingrés, n (%)			0.01
Mèdics	54 (77.1)	246 (60.4)	
Quirúrgics	12 (17.1)	64 (15.7)	
Traumàtics	4 (5.7)	97 (23.8)	
Comorbiditats a l'ingrés, n (%)			
Diabetis mellitus	3 (4.3)	16 (3.9)	0.75
Cirrosi hepàtica	3 (4.3)	10 (2.4)	0.42
MPOC	5 (7.1)	21 (5.1)	0.57
IRC	10 (14.3)	32 (7.1)	0.34
ICC	9 (12.9)	29 (7.1)	0.15
Enolisme	0 (0)	17 (4.2)	0.15
Immunosupressió	6 (8.6)	16 (3.9)	0.11
Xoc sèptic*, n (%)	27 (39.7)	137 (35)	0.35
ATB previ, n (%)	15 (21.2)	53 (13)	0.07

* a l'ingrés a UCI

Taula 1. Variables clíniques i epidemiològiques dels pacients diagnosticats de PNB i PNNB

No es van observar diferències significatives entre els pacients amb PNB i els pacients amb PNNB respecte a l'edat i el sexe (59.2 (15.4) vs 56.5 (18.9) anys, $p = 0.26$ i 71.4% vs 68% sexe masculí, $p = 0.67$, respectivament), però els pacients amb PNB tenien un SAPS II *score* més elevat que els pacients amb PNNB (51.5 (19.8) vs 46.6 (17.5), $p = 0.03$). Pel que fa a la categoria diagnòstica, els pacients amb PNB eren més freqüentment pacients mèdics respecte als pacients amb PNNB (77.1% vs 60.4%, $p = 0.01$). En els pacients amb PNB havia transcorregut més temps entre el dia d'admissió a UCI i el desenvolupament de PAV (*gap* pneumònia) que en els pacients amb PNNB (7.3 (14.1) vs 4.9 (5.8) dies, $p = 0.02$).

No es van observar diferències significatives en quan a les comorbiditats entre els pacients amb PNB i els pacients amb PNNB. Tot i que no hi va haver diferències en les comorbiditats entre ambdós grups i el SAPS II *score* el dia d'ingrés a UCI va ser major en els pacients quirúrgics que en els pacients mèdics i els traumàtics (51.1 (17.3) vs 48.4 (18.3) vs 41.1 (15.7), $p < 0.001$) en el període previ al desenvolupament de la PN, els pacients mèdics van tenir una major puntuació del SAPS II *score* que els pacients quirúrgics i traumàtics (44.9 (17.1) vs 41.8 (15) vs 38.5 (17.6), $p < 0.02$).

En pacients amb exposició prèvia al tractament antibiòtic s'observa una tendència, tot i que no és significativa, a la presència d'hemocultius positius (21.2% vs 13%, $p = 0.07$). No es van trobar diferències significatives en relació amb el xoc sèptic entre ambdós grups (39.7% vs 35%, $p = 0.35$).

5.1.2.- *Outcomes* en pacients diagnosticats de PNB i PNNB

La mortalitat a UCI va ser significativament més elevada entre els pacients amb PNB en comparació amb els no bacterièmics (57.1% vs 33%, $p < 0.001$). Els pacients amb PNB tenien una estada a la UCI després de l'aparició de la pneumònia més prolongada que els no bacterièmics (28.5 (30.6) vs 20.5 (17.1) dies, $p = 0.03$). No es observen diferències en quant als dies de VM després de l'episodi de PN (30.9% vs 15.7%, $p < 0.11$) entre ambdós grups (Taula 2).

<i>Outcomes</i>	PNB	PNNB	valor de <i>p</i>
Mortalitat a la UCI, n (%)	40 (57.1)	135 (33)	< 0.001
Estada a UCI, dies (DE)*	28.5 (30.6)	20.5 (17.1)	0.03
VM, dies (DE)*	19.5 (30.9)	14 (15.7)	0.11

* En supervivents, després de l'inici de la pneumònia

Taula 2. *Outcomes* en pacients diagnosticats de PNB i PNNB

5.1.3.- Etiologia microbiològica dels episodis de bacterièmia en els pacients amb PN

Els patògens aïllats en els hemocultius dels pacients amb PNB es presenten a la Taula 3. El principal patògen aïllat va ser el SARM (22.6%) seguit per *A. baumannii* (17.9%).

Microorganisme	n (%)
Gram-positius	
SARM	19 (22.6)
SASM	11 (13.1)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (2.4)
Gram-negatius	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	15 (17.9)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12 (14.3)
<i>Klebsiella spp</i>	11 (13.1)
<i>Escherichia coli</i>	7 (8.3)
<i>Enterobacter spp</i>	5 (5.9)
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (1.2)
<i>Serratia spp</i>	1 (1.2)

Taula 3. Microorganismes aïllats en els hemocultius dels pacients amb PNB

5.1.4.- Etiologia microbiològica de la PNB i PNNB

Els patògens aïllats en les mostres respiratòries dels pacients amb PNB i PNNB es detallen a la Taula 4. El patogen més prevalent en pacients amb PNB fou l' *A. baumannii* (18.8%) seguit per SARM (18%). En contrast, els patògens més prevalents en pacients amb PNNB van ser la *P. aeruginosa* (17.7%) seguit pel SASM (15.6%).

Microorganisme	PNB (n = 117)	PNNB (n = 378)	valor de p
Gram-positius, n (%)			
SASM	13 (11.1)	55 (15.6)	0.29
SARM	21 (18)	48 (12.7)	0.19
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (1.8)	17 (4.5)	0.29
Gram-negatius, n (%)			
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 (1.8)	22 (5.8)	0.13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17 (14.5)	67 (17.7)	0.51
<i>Acinetobacter baumannii</i>	22 (18.8)	47 (12.4)	0.11
<i>Escherichia coli</i>	8 (6.8)	39 (10.3)	0.34
<i>Enterobacter spp</i>	7 (6)	22 (5.8)	0.89
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15 (12.8)	22 (5.8)	0.02
<i>Proteus spp</i>	2 (1.8)	9 (2.4)	0.98
<i>Serratia spp</i>	1 (1)	7 (1.9)	0.8
<i>Moraxella spp</i>	0 (0)	1 (0.3)	0.12
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4 (3.5)	9 (2.4)	0.75
<i>Morganella morganii</i>	0 (0)	2 (0.5)	0.03
<i>Citrobacter spp</i>	0 (0)	3 (0.8)	< 0.99
<i>Burkholderia cepacia</i>	0 (0)	1 (0.3)	0.12
Altres BGN	1 (1)	5 (1.3)	< 0.99

Taula 4. Microorganismes aïllats en les mostres respiratòries dels pacients amb PNB i PNNB

5.1.5.- Factors de risc per bacterièmia

Per identificar els factors de risc independents per a bacterièmia, en la regressió logística d'exclusió seqüencial (*Backward Logistic Regression*) es van incloure la categoria diagnòstica, l'etiologia de PN per SARM i *A. baumannii*, la durada de la VM, el SAPS II *score* i el tractament antibiòtic previ. El model va mostrar que els pacients mèdics (OR = 5.72, IC 95% = 1.93 - 16.99, p = 0.002) i els pacients quirúrgics (OR = 5.06, IC 95% = 1.47 - 17.47, p = 0.01) en comparació amb els pacients traumàtics (Taula 5 i Figura 2), el SARM (OR = 3.42, IC 95% = 1.57 - 5.81, p = 0.01), l' *A. baumannii* (OR = 4.78, IC 95% = 2.46 - 9.29, p < 0.001) i la durada de la VM (OR = 1.02 per dia, IC 95% = 1.01 - 1.03, p < 0.001) (Taula 6 i Figura 3), van ser factors de risc independents associats a PNB.

Categoria diagnòstica	OR	IC 95%	valor de <i>p</i>
Traumàtics	1		
Quirúrgics	5.06	1.47 - 17.47	0.01
Mèdics	5.72	1.93 - 16.99	0.002

Taula 5. Anàlisi dels factors de risc associats a PNB mitjançant regressió logística d'exclusió seqüencial segons categoria diagnòstica

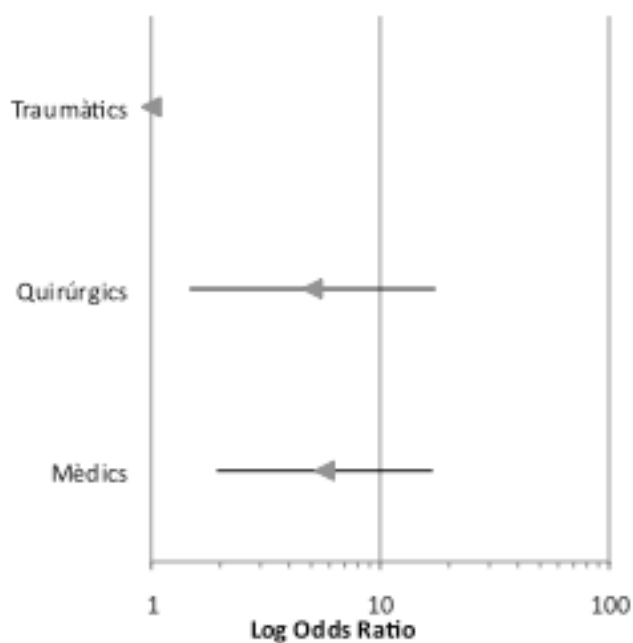


Figura 2. Gràfic dels factors de risc associats a PNB segons categoria diagnòstica

Variable	OR	IC 95%	valor de <i>p</i>
SAPS II	1.01	0.99 - 1.03	0.08
SARM	3.42	1.57 - 5.81	0.01
<i>A. baumannii</i>	4.78	2.46 - 9.29	< 0.001
Durada de VM	1.02	1.01 - 1.03	< 0.001

Taula 6. Anàlisi dels factors de risc associats a PNB mitjançant regressió logística d'exclusió seqüencial

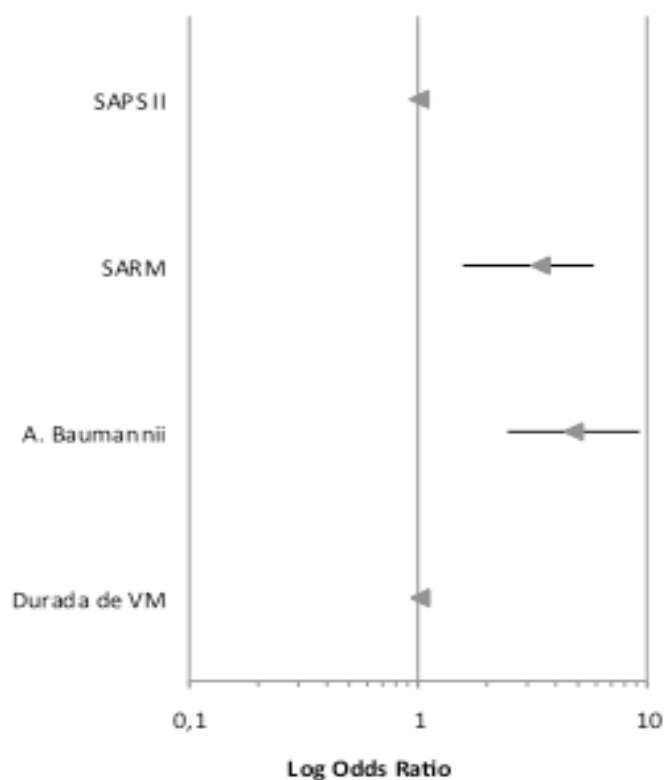


Figura 3. Gràfic dels factors de risc associats a PNB

5.1.6.- Factors de risc per mortalitat

Per identificar en factors de risc independents de mortalitat, es va realitzar una regressió logística d'exclusió seqüencial (*Backward Logistic Regression*) que va mostrar que la bacterièmia va ser un factor de risc independent de mortalitat a la UCI (OR = 2.01, IC 95% = 1.22 - 3.55, p = 0.008) després de l'ajust per gravetat de la malaltia. El SAPS II *score* (OR = 1.02 per cada punt, IC 95% = 1.01 - 1.03, p = 0.008) (Taula 7 i Figura 4) i la categoria diagnòstica (pacients mèdics (OR = 3.71, IC 95% = 2.01 - 6.95, p = 0.02) i els pacients quirúrgics (OR = 2.32, IC 95% = 1.10 - 4.97, p = 0.03)) (Taula 8 i Figura 5) també van ser variables independents associades a mortalitat a la UCI.

Variable	OR	IC 95%	valor de <i>p</i>
SAPS II	1.02	1.01 - 1.03	0.008
Gap pneumònia	1.01	0.98 - 1.04	0.472

Taula 7. Anàlisi dels factors de risc associats amb la mortalitat en la PNB mitjançant regressió logística d'exclusió seqüencial

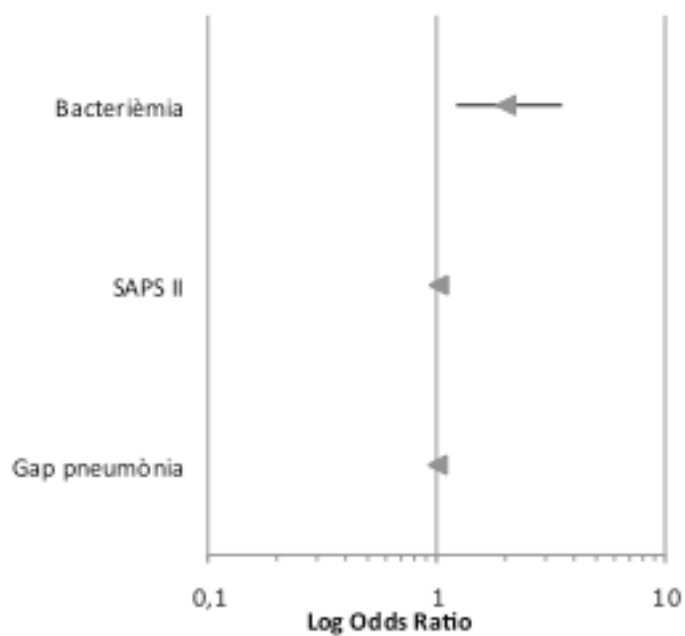


Figura 4. Gràfic dels factors de risc associats amb la mortalitat en la PNB

Categoria diagnòstica	OR	IC 95%	valor de <i>p</i>
Traumàtics	1		
Quirúrgics	2.32	1.10 - 4.97	0.03
Mèdics	3.71	2.01 - 6.95	0.02

Taula 8. Anàlisi dels factors de risc associats amb la mortalitat en la PNB mitjançant regressió logística d'exclusió seqüencial segons categoria diagnòstica

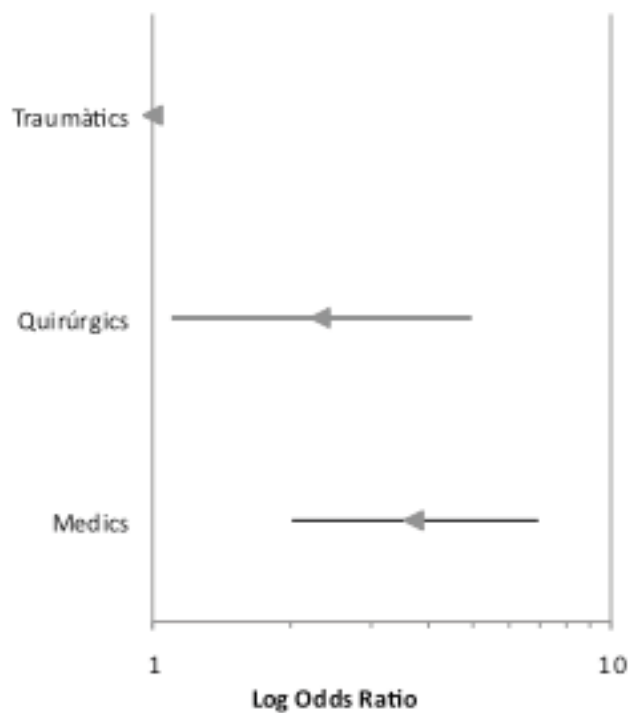


Figura 5. Gràfic dels factors de risc associats amb la mortalitat en la PNB segons categoria diagnòstica

5.2.- RESULTATS SEGON ARTICLE: [Ventilator-associated pneumonia in trauma patients is associated with lower mortality: results from EU-VAP study.](#) Magret M, Amaya-Villar R, Garnacho J, Lisboa T, Díaz E, Dewaele J, Deja M, Manno E, Rello J; EU-VAP/CAP Study Group. *J Trauma.* 2010; 69(4): 849-54.

5.2.1.- Variables epidemiològiques de la població estudiada

Un total de 2.436 pacients van ser inclosos a l'estudi. D'entre aquests pacients, 354 van ser ingressats a la UCI amb el diagnòstic de pacient traumàtic, i es van registrar un total de 465 episodis de PAV. D'entre aquests últims, 128 (27.5%) van ser pacients traumàtics. Per tant, el 36.2% dels pacients traumàtics intubats van desenvolupar PAV a la UCI (Figura 6).

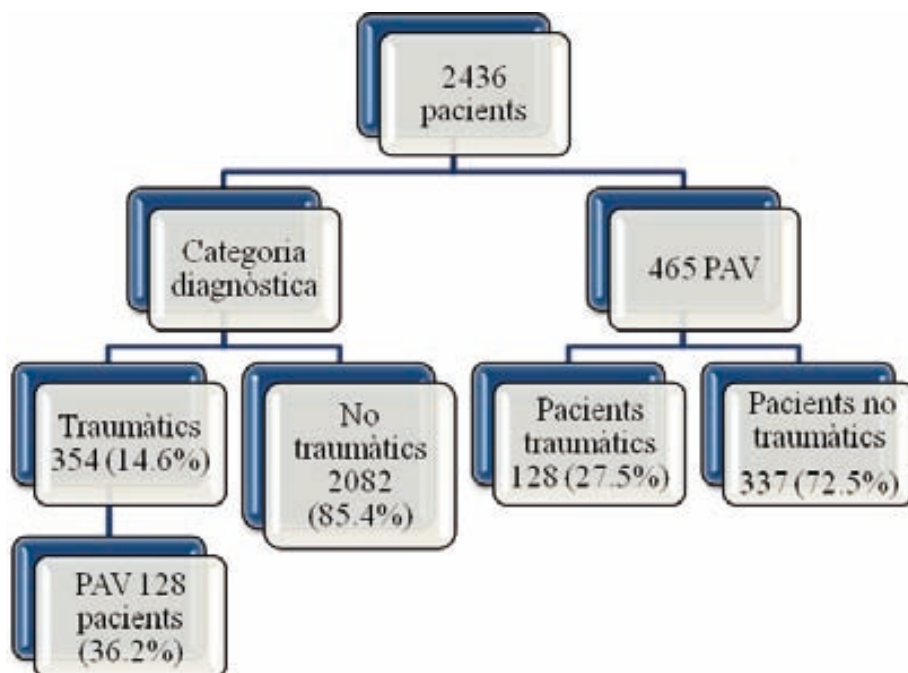


Figura 6. Distribució dels malalts inclosos a l'estudi

Les variables clíniques i epidemiològiques dels episodis de PAV en pacients traumàtics envers els pacients no traumàtics es detallen a la Taula 9. Els pacients traumàtics eren més joves, més freqüentment homes en comparació amb els pacients no traumàtics (45.3 (19.4) vs 61.1 (16.7), $p < 0.0001$; 84.4% vs 61.7%, $p < 0.0001$). Els pacients no traumàtics tenien un SAPS II *score* més elevat en comparació amb els pacients traumàtics (45.5 (16.3) vs 41.1 (15.2), $p = 0.009$). Pel que fa a les comorbilitats en el moment de l'ingrés, els pacients no traumàtics patien més diabetis mellitus (5% vs 0.8%, $p = 0.05$), cirrosi hepàtica (3.3% vs del 0%, $p = 0.04$), MPOC (5% vs 0.8%, $p = 0.05$), ICC (10.1% vs 1.6%, $p < 0.001$) que els pacients traumàtics. No es van observar diferències significatives en el temps fins a l'aparició de la pneumònia (precoç o tardana), xoc sèptic, taxes de bacterièmia ni l'antibiòtic previ entre ambdós grups. El traumatisme va ser associat amb una major de risc de PAV en tota la cohort (OR = 2.89, IC 95% = 2.26 - 3.69).

Característiques	Traumàtics (n = 128)	No traumàtics (n = 337)	valor de p
Edat en anys, (DE)	45.3 (19.4)	61.1 (16.7)	< 0.0001
Sexe masculí, n (%)	108 (84.4)	208 (61.7)	< 0.0001
SAPS II, (DE)	41.1 (15.2)	45.5 (16.3)	0.009
Comorbiditats a l'ingrés, n (%)			
Diabetes mellitus	1 (0.8)	17 (5.0)	0.05
Cirrosi hepàtica	0 (0)	11 (3.3)	0.04
MPOC	1 (0.8)	17 (5.0)	0.05
IRC	1 (0.8)	12 (3.6)	0.13
ICC	2 (1.6)	34 (10.1)	< 0.001
En relació a l'episodi en l'ingrés, n (%)			
ATB previ	13 (10.4)	51 (15.1)	0.24
Inici pneumònia (dies)*	5 (3 - 8)	5 (3 - 9.75)	0.30
Pneumònia precoç	73 (57)	198 (58.8)	0.80
Xoc sèptic	29 (23.6)	102 (30.3)	0.18
Bacterièmia	6 (4.7)	35 (10.4)	0.07
SOFA**, DE	7.03 (3.05)	8.49 (4.19)	< 0.001

* mediana i rang interquartil, ** el dia de la PAV

Taula 9. Característiques clíniques i epidemiològiques dels pacients traumàtics i no traumàtics diagnosticats de PAV

Les dades clíniques i epidemiològiques dels subgrups diagnòstics dels pacients traumàtics es detallen en el Taula 10.

Subgrups	n (%)	Edat en anys (DE)	SAPS II (DE)	SOFA (DE)
Politraumatisme	61 (47.7)	42.4 (15.6)	45.3 (20)	7.1 (3)
TCE	47 (36.7)	40.5 (13)	43.5 (17)	6.8 (3)
Trauma toràcic	8 (6.3)	32.5 (22)	43.6 (8)	7 (2.9)
Trauma medul.lar	2 (1.6)	49 (1.4)	48.5 (2)	9 (5.6)
Altres	10 (7.8)	41.1 (15.8)	55.2 (10)	7.4 (3.4)

Taula 10. Característiques epidemiològiques dels subgrups diagnòstics dels pacients traumàtics

5.2.2.- Tècniques diagnòstiques

Pel que fa a les tècniques diagnòstiques, l'AT qualitatiu es va utilitzar més en pacients no traumàtics (48.4% vs 27.3%, $p < 0.0001$), però l'AT quantitatiu es va utilitzar més en pacients traumàtics (56.7% vs 74%, $p = 0.001$) (Taula 11). No es van trobar diferències en les altres tècniques diagnòstiques entre ambdós grups.

Tècniques diagnòstiques, n (%)	Traumàtics (n = 128)	No traumàtics (n = 337)	valor de <i>p</i>
AT qualitatiu	35 (27.3)	163 (48.4)	< 0.0001
AT quantitatiu	94 (74)	191 (56.7)	0.001
RBA (sense broncoscopi)	11 (8.7)	27 (8.0)	0.85
CTP o RP (sense broncoscopi)	6 (4.7)	20 (5.9)	0.82
Broncoscopi total	25 (19.7)	59 (17.5)	0.59
RBA (broncoscopi)	21 (16.5)	42 (12.5)	0.28
RP (broncoscopi)	6 (4.8)	16 (4.7)	0.84

Taula 11. Tècniques diagnòstiques en pacients traumàtics i no traumàtics diagnosticats de PAV

5.2.3.- *Outcomes* en pacients diagnosticats de PAV traumàtics i no traumàtics

La mortalitat va ser major en els pacients no traumàtics que en els pacients traumàtics (42.6% vs 17.2%, $p < 0.001$; OR = 3.55, IC 95% = 2.14 - 5.88). No es van observar diferències en els dies d'estada a UCI (16 vs 15, $p = 0.81$) ni dels dies de VM després de l'inici de la PAV (10.5 vs 11, $p = 0.70$) entre ambdós grups (Taula 12). El tractament antibiòtic empíric adequat va ser similar en ambdós grups (67% vs 65.4%).

Outcomes	Traumàtics (n = 128)	No traumàtics (n = 337)	valor de <i>p</i>
Mortalitat a UCI, n (%)	22 (17.2)	143 (42.6)	< 0.001
Estada a UCI *, dies (DE)	16 (9 - 24.7)	15 (8 - 27)	0.81
VM *, dies (DE)	10.5 (6 - 17)	11 (6 - 20.7)	0.7

* En supervivents, després de l'inici de la pneumònia

Taula 12. *Outcomes* en pacients traumàtics i no traumàtics diagnosticats de PAV

El model de regressió logística ajustat per sexe, edat, severitat de la malaltia en l'ingrés a la UCI i SOFA *score* en el moment del diagnòstic de la PAV va confirmar que el pacients traumàtics es van associar amb una menor mortalitat en comparació amb els pacients no traumàtics (OR = 0.37, IC 95% = 0.21 - 0.65, p = 0.005). Altres variables independentment associades amb la mortalitat van ser: l'edat (OR = 1.015, IC 95% = 1.001 - 1.028, p = 0.034), el SAPS II *score* (OR = 1.015, IC 95% = 1.001 - 1.03; p = 0.034) i el SOFA *score* neurològic (OR = 1.065, IC 95% = 1.004 - 1.131; p = 0.013) (Figura 7).

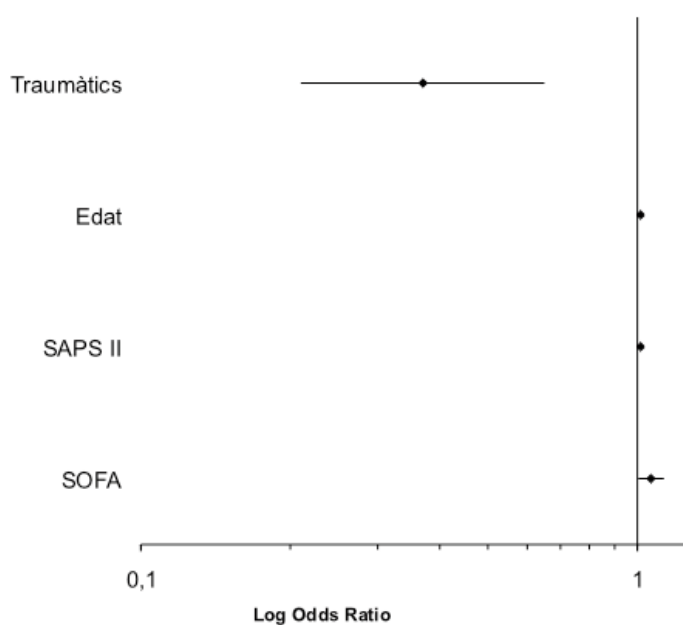


Figura 7. Gràfic dels factors de risc associats amb la mortalitat en la PAV

5.2.4.- Patògens aïllats a les mostres respiratòries dels pacients traumàtics i no traumàtics diagnosticats de PAV

Els patògens aïllats a les mostres respiratòries s'enumeren a la taula 13. Es va comparar la PAV precoç i tardana en els pacients traumàtics i no traumàtics. Els patògens més freqüentment aïllats en els pacients traumàtics que van desenvolupar PAV precoç van ser *Enterobacteriaceae spp* (46.9% vs 27.8%, $p = 0.06$) seguit per SASM (30.6% vs 13%, $p = 0.03$) i *H. influenzae* (14.3% vs 1.9%, $p = 0.02$). El patògen més prevalent en pacient traumàtics que van desenvolupar PAV tardana va ser *A. baumannii* (12.2% vs 44.4%, $p < 0.0001$). Els patògens més prevalents en els pacients no traumàtics que van desenvolupar PAV precoç també fou *Enterobacteriaceae spp* sense significació estadística (31.3% vs 41.4%, $p = 0.11$) seguit per SASM (26% vs 10.8%, $p < 0.003$), *P. aeruginosa* (20.8% vs 28%, $p = 0.23$) i *H. influenzae* (13.5% vs 4.5%, $p = 0.015$). En els pacients no traumàtics que van desenvolupar PAV tardana, *A. baumannii* va ser el tercer patògen aïllat (10.4% vs 20.4%, $p = 0.05$).

Patògens	Traumàtics (n = 103)			No traumàtics (n = 253)		
	Precoç	Tardana	valor de p	Precoç	Tardana	valor de p
Patògens MR, n (%)						
<i>P.aeruginosa</i>	6 (12.2)	11 (20.4)	0.3	20 (20.8)	44 (28)	0.23
<i>A. baumannii</i>	6 (12.2)	24 (44.4)	< 0.0001	10 (10.4)	32 (20.4)	0.05
SARM	5 (10.2)	5 (9.3)	1	13 (13.5)	29 (18.5)	0.39
Patògens no MR, n (%)						
<i>Enterobacteriaceae spp</i>	23 (46.9)	15 (27.8)	0.06	30 (31.3)	65 (41.4)	0.11
SASM	15 (30.6)	7 (13)	0.03	25 (26)	17 (10.8)	0.003
<i>Staphylococcus sp</i>	5 (10.2)	1 (1.9)	0.1	8 (8.3)	4 (2.5)	0.06
<i>H. influenzae</i>	7 (14.3)	1 (1.9)	0.02	13 (13.5)	7 (4.5)	0.015

Taula 13. Patògens aïllats en els episodis de PAV precoç i tardana en els pacients traumàtics i no traumàtics

6.- ARTICLES PUBLICATS

6.1.- Primer article: *Bacteremia is an independent risk factor for mortality in nosocomial pneumonia: a prospective and observational multicenter study.* Magret M, Lisboa T, Martin-Loeches I, Máñez R, Nauwynck M, Wrigge H, Cardellino S, Díaz E, Koulenti D, Rello J; EU-VAP/CAP Study Group. *Crit Care* 2011;15(1): R62.

Factor d'impacte: 4.595

Primer quartil de l'especialitat "Medicina Intensiva"

RESEARCH

Open Access

Bacteremia is an independent risk factor for mortality in nosocomial pneumonia: a prospective and observational multicenter study

Mònica Magret¹, Thiago Lisboa², Ignacio Martin-Loeches³, Rafael Máñez⁴, Marc Nauwynck⁵, Hermann Wrigge⁶, Silvano Cardellino⁷, Emili Díaz², Despina Koulenti⁸ and Jordi Rello^{9*} for EU-VAP/CAP Study Group

Abstract

Introduction: Since positive blood cultures are uncommon in patients with nosocomial pneumonia (NP), the responsible pathogens are usually isolated from respiratory samples. Studies on bacteremia associated with hospital-acquired pneumonia (HAP) have reported fatality rates of up to 50%. The purpose of the study is to compare risk factors, pathogens and outcomes between bacteremic nosocomial pneumonia (B-NP) and nonbacteremic nosocomial pneumonia (NB-NP) episodes.

Methods: This is a prospective, observational and multicenter study (27 intensive care units in nine European countries). Consecutive patients requiring invasive mechanical ventilation for an admission diagnosis of pneumonia or on mechanical ventilation for > 48 hours irrespective of admission diagnosis were recruited.

Results: A total of 2,436 patients were evaluated; 689 intubated patients presented with NP, 224 of them developed HAP and 465 developed ventilation-acquired pneumonia. Blood samples were extracted in 479 (69.5%) patients, 70 (14.6%) being positive. B-NP patients had higher Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II score (51.5 ± 19.8 vs. 46.6 ± 17.5 , $P = 0.03$) and were more frequently medical patients (77.1% vs. 60.4%, $P = 0.01$). Mortality in the intensive care unit was higher in B-NP patients compared with NB-NP patients (57.1% vs. 33%, $P < 0.001$). B-NP patients had a more prolonged mean intensive care unit length of stay after pneumonia onset than NB-NP patients (28.5 ± 30.6 vs. 20.5 ± 17.1 days, $P = 0.03$). Logistic regression analysis confirmed that medical patients (odds ratio (OR) = 5.72, 95% confidence interval (CI) = 1.93 to 16.99, $P = 0.002$), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) etiology (OR = 3.42, 95% CI = 1.57 to 5.81, $P = 0.01$), *Acinetobacter baumannii* etiology (OR = 4.78, 95% CI = 2.46 to 9.29, $P < 0.001$) and days of mechanical ventilation (OR = 1.02, 95% CI = 1.01 to 1.03, $P < 0.001$) were independently associated with B-NP episodes. Bacteremia (OR = 2.01, 95% CI = 1.22 to 3.55, $P = 0.008$), diagnostic category (medical patients (OR = 3.71, 95% CI = 2.01 to 6.95, $P = 0.02$) and surgical patients (OR = 2.32, 95% CI = 1.10 to 4.97, $P = 0.03$)) and higher SAPS II score (OR = 1.02, 95% CI = 1.01 to 1.03, $P = 0.008$) were independent risk factors for mortality.

Conclusions: B-NP episodes are more frequent in patients with medical admission, MRSA and *A. baumannii* etiology and prolonged mechanical ventilation, and are independently associated with higher mortality rates.

Introduction

Since positive blood cultures are uncommon in nosocomial pneumonia (NP) patients, the responsible pathogens are usually isolated from respiratory samples [1-3]. Studies on bacteremia associated with hospital-acquired pneumonia (HAP) have reported fatality rates up to 50% [4,5].

Although the impact of methicillin resistance on the outcomes of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia has been extensively evaluated, little information exists on the impact of the methicillin resistance of patients with nosocomial bacteremic *S. aureus* pneumonia. A prospective study in a single institution reported recently that methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) was associated with bacteremic ventilator-associated pneumonia (VAP) and that bacteremia significantly increased mortality in these

* Correspondence: jrello.hj23.ics@gencat.cat

⁹Critical Care Department, Vall d'Hebron University Hospital, CIBERES, VHIR, Universitat Autònoma de Barcelona, Vall d'Hebron St, Barcelona 08035, Spain
Full list of author information is available at the end of the article



patients [6]. Whether these findings are generalizable to other case mixes or institutions is unknown.

The response to VAP can be shown from compartmentalized forms that account for a local response with minor systemic compromise, whereas systemic spillover or escape of inflammation led to septic shock and bacteremia. Moreover, some microorganisms such as *S. aureus* are more adherent than others [7] and are more likely to develop bacteremia.

Because some intensive care units (ICUs) do not perform blood cultures as part of the diagnosis work in patients with suspected NP and this information provides useful epidemiologic information on causative organisms and resistance, we performed a secondary analysis of a large multicenter cohort of patients with NP [8]. The primary objective was to confirm whether bacteremic nosocomial pneumonia (B-NP) had higher mortality rates than nonbacteremic nosocomial pneumonia (NB-NP). Secondary objectives were to identify which risk factors and pathogens were associated with development of B-NP.

Materials and methods

Study population and design

The EU-VAP/CAP was a prospective, observational survey conducted in 27 ICUs from nine European countries (Belgium, France, Germany, Greece, Italy, Ireland, Portugal, Spain and Turkey). The principal investigator contacted one coordinator in each country (national coordinator) who then selected the participating centers for its country. All patients requiring admission for a diagnosis of pneumonia or on invasive mechanical ventilation for longer than 48 hours, irrespective of the diagnosis at admission, were included.

The target was the collection of data for 100 consecutive admissions in each ICU. Data were collected by the primary investigator in each site (see Acknowledgements for list of investigators). The period of data collection was between 6 and 12 months (depending on the size and type of the participating ICUs). Patient demographics, primary diagnosis, ICU and hospital lengths of stay, Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II score [9], duration of mechanical ventilation and outcome (ICU mortality) were recorded for all patients.

Each clinical episode of pneumonia was described separately. For patients with a clinical diagnosis of pneumonia, data collection included clinical signs, sepsis severity (sepsis/severe sepsis/septic shock) [10] and Sepsis-related Organ Failure Assessment score [11] for the day of admission to the ICU for community-acquired pneumonia and HAP, and for the day of clinical suspicion for VAP and microbiology.

The present study was approved by the Ethics Board of the coordinating center (Clinical Research Ethics

Committee, Joan XXIII University Hospital, Tarragona, Spain). The participating centers either received ethical approval from their institutions or ethical approval was waived. Informed consent was waived due to the observational nature of the study.

Definitions

Pneumonia was diagnosed when new, persistent pulmonary infiltrates, not otherwise explained, appeared on chest radiographs with the presence of local (purulent respiratory secretions) and systemic signs of inflammatory response (white blood cell count > 10,000/ μ l, or increase in white blood cell count > 20% in the absence of leukocytosis or fever).

Bacteremic pneumonia was defined as at least one positive blood culture not related to another source of infection and at least one positive respiratory sample culture (obtained within 48 hours of each other if two or more cultures). In addition, at least one of the microorganisms isolated in respiratory samples had to be isolated in blood cultures, whereas all isolates in blood cultures were required to grow in simultaneously obtained respiratory samples to fit the complete definition of bacteremic pneumonia. This was only diagnosed when respiratory and blood samples yielded the same microorganism and both cultures were performed within 48 hours. Other growths in both respiratory and blood cultures within this period were defined as inconsistent microbiology.

Fever was defined as two or more consecutive measurements > 38°C. Pneumonia was considered ventilator-associated when it occurred 48 hours after starting mechanical ventilation, and was defined as early-onset if it started within 4 days of admission, in accordance with the American Thoracic Society/Infectious Disease Society of America guidelines [12]. Trauma was defined as the presence of injury in more than one body area or system, or the presence of major cranial trauma alone. Prior antibiotic exposure was considered when a patient received antimicrobial agents during the 15 days preceding the NP episode, with the exception of antibiotics administered for surgical prophylaxis [13]. Shock was described as systolic blood pressure < 90 mmHg despite adequate fluid resuscitation and need for vasopressor agents. At least 48 hours of hospitalization in the 90 days before admission or current hospitalization for > 4 days before the start of mechanical ventilation was considered as prior hospitalization.

Microbiology

Quantitative or qualitative tracheal aspirates or bronchoscopic examination using bronchoscopic-protected specimen brush samples or bronchoscopic bronchoalveolar lavage samples was performed to obtain uncontaminated

lower airway secretions for bacterial cultures. Bacterial identification and susceptibility testing were performed by standard methods.

Statistical analysis

Discrete variables were expressed as counts (percentage) and continuous variables as the mean and standard deviation, unless stated otherwise; all statistical tests were two-sided. The threshold for statistical significance was defined as $P < 0.05$. Differences in categorical variables were calculated using a two-sided likelihood ratio chi-square test or Fisher exact test, and the Mann-Whitney U test or Kruskal-Wallis test were used for continuous variables, when appropriate.

Backward logistic regression was used to assess the risk factors for bacteremia. Variables significantly associated with mortality in the univariate analysis were entered into the model. In order to avoid spurious associations, variables entered into the regression models were those with a relationship in univariate analysis ($P \leq 0.05$) or a plausible relationship with the dependent variable. Potential explanatory variables were checked for collinearity prior to inclusion in the regression models using tolerance and the variance inflation factor. Variables associated with bacteremia in univariate analysis were included in a multivariate analysis for identification of independent variables after adjustment for severity of disease using SAPS II. To assess the effect of bacteremia on mortality, a stepwise logistic regression was performed adjusting for admission category and severity of illness (SAPS II). Results are presented as the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI). Data analysis was performed using SPSS for Windows 13.0.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

Results

A total of 2,436 intubated patients were evaluated, and 689 developed NP (465 VAP and 224 HAP). Blood samples were extracted in 479 (69.5%) patients, and 70 (14.6%) of them were positive. Clinical and epidemiological data for the current study cohort are detailed in Table 1. No significant differences were observed between B-NP patients and NB-NP patients regarding age and male gender (59.2 ± 15.4 years vs. 56.5 ± 18.9 years, $P = 0.26$ and 71.4% vs. 68%, $P = 0.67$, respectively), but B-NP patients had higher SAPS II score than NB-NP patients (51.5 ± 19.8 vs. 46.6 ± 17.5 , $P = 0.03$). In terms of diagnostic category, B-NP patients were more frequently medical patients than NB-NP patients (77.1% vs. 60.4%, $P = 0.01$). B-NP patients had more elapsed time between ICU admission and VAP than NB-NP patients (7.3 ± 14.1 days vs. 4.9 ± 5.8 days, $P = 0.02$).

No significant differences were observed in co-morbidities between B-NP patients and NB-NP patients.

Table 1 Clinical and epidemiological characteristics of bacteremic and nonbacteremic nosocomial pneumonia patients

Characteristic	Bacteremic (n = 70)	Nonbacteremic (n = 409)	P value
Age (years)	59.2 ± 15.4	56.5 ± 18.9	0.26
Male gender	50 (71.4)	278 (68)	0.67
SAPS II score	51.5 ± 19.8	46.6 ± 17.5	0.03
Gap pneumonia	7.3 ± 14.1	4.9 ± 5.8	0.02
Diagnostic category at admission			0.01
Medical	54 (77.1)	246 (60.4)	
Surgery	12 (17.1)	64 (15.7)	
Trauma	4 (5.7)	97 (23.8)	
Co-morbidities at admission			
Diabetes mellitus	3 (4.3)	16 (3.9)	0.75
Hepatic cirrhosis	3 (4.3)	10 (2.4)	0.42
COPD	5 (7.1)	21 (5.1)	0.57
Chronic renal failure	10 (14.3)	32 (7.1)	0.34
CCI	9 (12.9)	29 (7.1)	0.15
Alcohol	0 (0)	17 (4.2)	0.15
Immunodepression	6 (8.6)	16 (3.9)	0.11
Relating to episode at admission			
Septic shock	27 (39.7)	137 (35)	0.35
Prior antibiotic exposure	15 (21.2)	53 (13)	0.07

Data presented as mean ± standard deviation or n (%). SAPS, Simplified acute physiology score; Gap pneumonia, time between intensive care unit admission and ventilator-associated pneumonia; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CCI, congestive cardiac insufficiency.

Although there were no differences in baseline co-morbidities between B-NP patients and NB-NP patients and the SAPS II score on the day of ICU admission was higher in surgical patients than medical and trauma patients (51.1 ± 17.3 vs. 48.4 ± 18.3 vs. 41.1 ± 15.7 , $P < 0.001$), in the period prior to developing NP medical patients had a higher SAPS II score than surgical and trauma patients (44.9 ± 17.1 vs. 41.8 ± 15 vs. 38.5 ± 17.6 , $P < 0.02$). A nonsignificant trend to positive blood cultures was associated with prior antibiotic exposure (21.2% vs. 13%, $P = 0.07$). No differences were found regarding septic shock (39.7% vs. 35%, $P = 0.35$). No difference was found in performance of the diagnostic technique between B-NP and NB-NP.

ICU mortality was significantly higher in B-NP patients compared with NB-NP patients (57.1% vs. 33%, $P < 0.001$). B-NP patients had a more prolonged mean ICU length of stay after pneumonia onset than NB-NP patients (28.5 ± 30.6 days vs. 20.5 ± 17.1 days, $P = 0.03$) (Table 2).

The pathogens isolated in blood cultures of B-NP are presented in Table 3. The main pathogen isolated in blood cultures of B-NP patients was MRSA (22.6%) followed by *Acinetobacter baumannii* (17.9%). Respiratory isolates for B-NP and NB-NP are detailed in Table 4.

Table 2 Outcomes in bacteremic and nonbacteremic nosocomial pneumonia patients

	Bacteremic	Nonbacteremic	P value
ICU mortality	40 (57.1)	135 (33)	<0.001
Survivors' length of ICU stay after pneumonia onset (days)	28.5 ± 30.6	30.5 ± 17.1	0.03
Survivors' days of MV after pneumonia onset (days)	19.5 ± 30.9	14 ± 15.7	0.11

Data presented as mean ± standard deviation or n (%). ICU, intensive care unit; MV, mechanical ventilation.

The most prevalent pathogen in B-NP patients was *A. baumannii* followed by MRSA. In contrast, the most prevalent pathogen in NB-NP patients was *Pseudomonas aeruginosa* followed by methicillin-susceptible *S. aureus*.

To identify independent risk factors for bacteremia, a backward logistic regression included diagnostic category, MRSA and *A. baumannii* etiology, duration of mechanical ventilation, SAPS II score and prior antibiotic use. The model showed (Table 5) that medical patients (OR = 5.72, 95% CI = 1.93 to 16.99, *P* = 0.002) and surgical patients (OR = 5.06, 95% CI = 1.47 to 17.47, *P* = 0.01), compared with trauma patients, MRSA (OR = 3.42, 95% CI = 1.57 to 5.81, *P* = 0.01), *A. baumannii* (OR = 4.78, 95% CI = 2.46 to 9.29, *P* < 0.001) and duration of mechanical ventilation (OR = 1.02 per day, 95% CI = 1.01 to 1.03, *P* < 0.001), were independently associated with B-NP episodes.

A backward logistic regression to identify independent risk factors for mortality showed that bacteremia was an independent risk factor for ICU mortality (OR for death = 2.01, 95% CI = 1.22 to 3.55, *P* = 0.008) after adjustment for severity of illness. The SAPS II score (OR for death = 1.02 per point, 95% CI = 1.01 to 1.03, *P* = 0.008) and diagnostic category (medical patients (OR for death = 3.71, 95% CI = 2.01 to 6.95, *P* = 0.02) and surgical patients (OR for death = 2.32, 95% CI = 1.10 to 4.97,

Table 3 Organisms isolated in blood cultures of patients with bacteremic nosocomial pneumonia

Isolate	n (%)
Gram-positive	
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	19 (22.6)
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	11 (13.1)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (2.4)
Gram-negative	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	15 (17.9)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12 (14.3)
<i>Klebsiella</i> species	11 (13.1)
<i>Escherichia coli</i>	7 (8.3)
Enterobacter species	5 (5.9)
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (1.2)
<i>Senftenia</i> species	1 (1.2)

Table 4 Isolates in respiratory samples of bacteremic and nonbacteremic nosocomial pneumonia episodes

Isolate	Bacteremic (n = 117)	Nonbacteremic (n = 378)	P value
Gram-positive			
MSSA	13 (11.1)	55 (15.6)	0.29
MRSA	21 (18)	48 (12.7)	0.19
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (1.8)	17 (4.5)	0.29
Gram-negative			
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 (1.8)	22 (5.8)	0.13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17 (14.5)	67 (17.7)	0.51
<i>Acinetobacter baumannii</i>	22 (18.8)	47 (12.4)	0.11
<i>Escherichia coli</i>	8 (6.8)	39 (10.3)	0.34
Enterobacter species	7 (6)	22 (5.8)	0.89
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15 (12.8)	22 (5.8)	0.02
<i>Proteus</i> species	2 (1.8)	9 (2.4)	0.98
<i>Senftenia</i> species	1 (1)	7 (1.9)	0.8
<i>Moraxella</i> species	0 (0)	1 (0.3)	0.12
<i>Sinetrophomonas maltophilia</i>	4 (3.5)	9 (2.4)	0.75
<i>Morganella morganii</i>	0 (0)	2 (0.5)	0.03
<i>Citrobacter</i> species	0 (0)	3 (0.8)	<0.99
<i>Burkholderia cepacia</i>	0 (0)	1 (0.3)	0.12
Other GNB	1 (1)	5 (1.3)	<0.99
Other anaerobic	1 (1)	2 (0.5)	0.09

Data presented as n (%). MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*; GNB, Gram negative bacteria.

P = 0.03)) were also independent variables associated with ICU mortality (Table 6).

Discussion

The present analysis of a large, cohort, prospective, multicenter research study of NP reports that bacteremic

Table 5 Binomial logistic regression (multivariate) analysis of risk factors associated with bacteremic nosocomial pneumonia

Variable	Wald value	Exp(B) (95% confidence interval)	P value
Constant	49.389		
Diagnostic category			
Medical	9.86	5.72 (1.93 to 16.99)	0.002
Surgical	6.58	5.06 (1.47 to 17.47)	0.01
Trauma	1		
SAPS II	2.995	1.01 (0.99 to 1.03)	0.08
MRSA etiology	10.958	3.42 (1.57 to 5.81)	0.01
<i>Acinetobacter</i> etiology	21.282	4.78 (2.46 to 9.29)	< 0.001
Duration of MV	12.434	1.02 (1.01 to 1.03)	< 0.001

SAPS II, Simplified Acute Physiology Score; MRSA, methicillin resistant *Staphylococcus aureus*; MV, mechanical ventilation.

Table 6 Binomial logistic regression (multivariate) analysis of risk factors associated with mortality in bacteremic nosocomial pneumonia

Variable	Wald value	Exp(B) (95% confidence interval)	P value
Constant	39.707		
Diagnostic category			
Medical	3.65	3.71 (2.01 to 6.95)	0.02
Surgical	2.34	2.32 (1.10 to 4.97)	0.03
Trauma	1		
SAPS II	7.033	1.02 (1.01 to 1.03)	0.008
Gap pneumonia	0.518	1.01 (0.98 to 1.04)	0.472

SAPS II, Simplified Acute Physiology Score; Gap pneumonia: time between intensive care unit admission and ventilator-associated pneumonia.

episodes cause ICU mortality to be twice that of NB-NP patients. MRSA and *A. baumannii* (and medical condition on admission compared with trauma) were identified as independent risk factors for developing bacteremia.

To our knowledge, this is the first prospective study examining bacteremic episodes in critically ill patients requiring mechanical ventilation due to NP. The present study reports that 14.6% of NP episodes in European ICUs have bacteremia. Our prevalence is within the range (8 to 20%) of previous studies that included all patients with NP not admitted to the ICU [14,15], but is lower than that (17.3%) shown in the study of Agbaht and colleagues that only included ICU patients with VAP diagnosis [6].

The response to VAP might vary from compartmentalized forms that account for a local response with minor systemic compromise, whereas systemic spillover or escape of inflammation led to septic shock and bacteremia. VAP is characterized by an exuberant increase in procoagulant activity, which precedes the clinical diagnosis of VAP [16]. A well-known fact, confirmed by *in vitro* studies, is that *S. aureus* has a propensity to cause bacteremia. These studies have demonstrated that *S. aureus* is more adherent than other microorganisms because it exhibits a high adherence manifested by the interaction of plasma fibrinogen with the fibrinogen-binding proteins (the clumping factor) [7]. Strains carrying the clumping factor are known to cause more invasive diseases [17]. As fibrinogen is an acute-phase reactant that is frequently elevated in critically ill patients, increased levels of this molecule have been proposed to potentially increase its adsorption onto the endothelial surface in susceptible patients, thereby allowing more *S. aureus* to adhere through the fibrinogen receptor [18]. Moreover, fibrin deposits enhance inflammatory responses by increasing vascular permeability, activating endothelial cells to produce proinflammatory mediators, and eliciting recruitment and activation of neutrophils. One alternative explanation

may include the immunomodulating properties of *S. aureus*. This pathogen constitutively has the possibility to release enterotoxins that show superantigen activity and effectively modify the functions of various inflammatory cells [19,20]. This stimulation may lead to inflammation, aggravating airway disease in both the upper and lower respiratory tracts. In our study, higher SAPS II score and bacteremia were associated with high mortality rates that could be explained by an abnormal inflammatory response which was associated with poor outcomes.

The main pathogen isolated in blood samples of B-NP patients was *S. aureus* (35.7%), including methicillin-susceptible *S. aureus* and MRSA, followed by *A. baumannii* (17.9%). These results represent the same distribution that Agbaht and colleagues reported in a matched case-control study comparing bacteremic VAP versus nonbacteremic VAP episodes [6]. *S. aureus* was the pathogen most commonly associated with bacteremia. This pathogen was also the most prevalent microbial etiology (27%) in a prospective study of B-NP [13] and the most prevalent (24%) in a cohort of 112 ICU patients with B-NP [21].

The microbial etiology of HAP affected bacteremia development, since both *A. baumannii* and, to a lesser extent, MRSA were identified as independent predictors of bacteremia even after adjustment for confounders. *A. baumannii* exhibits an intrinsic resistance to multiple antimicrobial agents and generates a continuing controversy about whether VAP caused by this microorganism increases morbidity and mortality independently of the effect of other confounding factors in the ICU setting [22-25]. In contrast to other studies [14,15], our data show *A. baumannii* is an important pathogen isolated in respiratory samples of B-NP patients and is also an independent risk factor for bacteremia. *A. baumannii* has a high level of antibiotic resistance, but with a low virulence [25,26]. A recent study that compared risk factors and outcomes for bacteremia due to *A. baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* showed bacteremia due to *A. baumannii* was significantly more frequent secondary to NP than bacteremia due to *K. pneumoniae* [27]. Jamulitrat and colleagues showed that the observed higher mortality rate among patients with an imipenem-resistant *A. baumannii* bloodstream infection might not be attributable to imipenem resistance but in some part may be due to a more severe illness, inappropriate antimicrobial therapy, and primary source of infection [28].

There are several factors linked with MRSA isolation in VAP episodes: administration of antibiotics before the development of VAP [29,30] and the length of hospital stay rather than the period of mechanical ventilation were strongly associated with MRSA isolation [31]. Methicillin resistance represents an independent risk factor for a poor outcome, prolonged hospitalization

and high hospital costs in VAP episodes [32], even when therapy was appropriate [33]. Interestingly, new antimicrobial development and novel anti-adherence tools based upon fibrinogen-binding protein derivatives [34] might provide new opportunities to improve survival by preventing bacteremic nosocomial pneumonia [35]. The time to initiation of appropriate therapy with a molecular analysis of MRSA isolates and virulence factors would be useful in future research.

Our results show that there is an independent association between MRSA and *A. baumannii* etiology and development of bacteremia in NP patients; but mortality is associated with bacteremia and severity of disease. These results confirm the concept shown in the study by Agbaht and colleagues, since they also found an independent association between MRSA and bacteremia but mortality was associated with bacteremia rather with MRSA [6]. In addition, the presence of bacteremia has been identified as an independent risk factor for mortality by other authors and included in clinical scores for severity assessment of VAP episodes [36].

The present study has several strengths. Data were generated from a multi-institutional study and represent an interesting sampling from different European ICUs. Our study enrolled patients prospectively and represents a homogeneous population from critical care and mechanically ventilated patients. The original approach from our study was to consider all HAP episodes for analysis since patients, especially those with VAP, have a high chance of multiple drug-resistant pathogens, prior antibiotic therapy and multiple co-morbidities.

The present study also has several potential limitations that should be addressed. This study was observational and non-interventional, in which the participating 27 ICUs from 9 countries were self-selected. The prescription of antibiotics was chosen in accordance with the protocol agreed by the institution. Second, the decision to extract blood cultures was chosen in accordance with local protocols and the physician's clinical decision. Although not all patients who developed NP underwent blood cultures, in the present analysis two out of three patients' blood cultures were subsequently obtained. There was case-mix difference between the participating centers, but all types of ICU were represented with no statistical differences found among bacteremic episodes. We acknowledge that a matched cohort would be more powerful to identify independent risk factors associated with bacteremic episodes. Our analysis included, however, in a backward logistic regression model, all variables identified in univariate analysis and adjusted for severity of disease. Although potential unknown confounding factors might be present, our model presented an adequate goodness of fit.

Conclusions

The present study suggests that predisposition factors such as diagnostic category at admission and infection-related factors such as etiology are associated with higher risk for B-NP. Recognition of these risk factors is relevant for clinical practice, as bacteremia is an independent risk factor for worse outcome in intubated patients with NP. Our findings support the need to perform blood cultures in hospitalized patients with NP.

Key messages

- A total 14.6% of episodes of NP in the European ICUs are bacteremic.
- The main pathogens isolated in blood cultures of B-NP patients are MRSA and *A. baumannii*.
- Bacteremia is independently associated with a higher mortality rates in patients with NP.
- B-NP episodes are more frequent in patients with medical admission, MRSA and *A. baumannii* etiology, and prolonged mechanical ventilation.

Abbreviations

B-NP: bacteremic nosocomial pneumonia; CI: confidence interval; HAP: hospital-acquired pneumonia; ICU: intensive care unit; MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; NB-NP: nonbacteremic nosocomial pneumonia; NP: nosocomial pneumonia; OR: odds ratio; SAPS: Simplified Acute Physiology Score; VAP: ventilator associated pneumonia.

Acknowledgements

The EU-VAP/CAP Study was endorsed by the European Critical Care Research Network. This study has been supported in part by CIBER Enfermedades Respiratorias (CIBERES 06/0060).
Author list, EU-VAP/CAP Study: Djilali Annane (Raymond Poincaré University Hospital, Garches, France), Rosario Amaya-Villar (Virgen de Rocio University Hospital, Seville, Spain), Apostolos Armaganidis (Attikon University Hospital, Athens, Greece), Stijn Biot (Ghent University Hospital, Ghent, Belgium), Christian Brun-Buisson (Henri-Mondor University Hospital, Paris, France), Antonio Carneiro (Santo Antonio Hospital, Porto, Portugal), Maria Deja (Charite University Hospital, Berlin, Germany), Jan DeWaele (Ghent University Hospital, Ghent, Belgium), Emili Diaz (Joan XIII University Hospital, Tarragona, Catalonia), George Dimopoulos (Attikon University Hospital and Sotiria Hospital, Athens, Greece), Silvano Cardellino (Cardinal Massaia Hospital, Asti, Italy), Jose Garnacho-Montero (Virgen de Rocio University Hospital, Seville, Spain), Mustafa Guven (Erciyes University Hospital, Kayseri, Turkey), Apostolos Komnos (Larisa Hospital, Larisa, Greece), Despona Koulioti (Attikon University Hospital, Athens, Greece and Rovira i Virgili University, Tarragona, Spain), Wolfgang Krueger (Tuebingen University Hospital, Tuebingen and Constance Hospital, Constance, Germany), Thiago Lisboa (Joan XIII University Hospital, Tarragona, Catalonia and CIBER Enfermedades Respiratorias), Antonio Macor (Amedeo di Savoia Hospital, Torino, Italy), Emilpaolo Manno (Maria Vittoria Hospital, Torino, Italy), Rafael Mañez (Bellvitge University Hospital, Barcelona, Catalonia), Brian Marsh (Mater Misericordiae University Hospital, Dublin, Ireland), Claude Martin (Nord University Hospital, Marseille, France), Ignacio Martin-Loeches (Mater Misericordiae University Hospital, Dublin, Ireland), Pavlos Myrianthefs (KAT Hospital, Athens, Greece), Marc Nauwincq (St Jan Hospital, Bruges, Belgium), Laurent Papazian (Sainte Marguerite University Hospital, Marseille, France), Christian Putensen (Bonn University Hospital, Bonn, Germany), Bernard Regnier (Claude Bernard University Hospital, Paris, France), Jordi Rello (Joan XIII University Hospital, Tarragona, Catalonia), Jordi Sole-Violan (Dr Negrin University Hospital, Gran Canarias, Spain), Giuseppe Spina (Mauriziano Umberto I Hospital, Torino, Italy), Arzu Topeli (Hacettepe University Hospital, Ankara, Turkey), and Hermann Wrigge (Bonn University Hospital, Bonn, Germany).

Author details

¹Critical Care Department, Sant Joan University Hospital, Rovira i Virgili University, Pere Virgili Health Institut, Sant Joan St, Reus 43201, Spain. ²Critical Care Department, Joan XXIII University Hospital, Rovira i Virgili University, Pere Virgili Health Institut and CIBER Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Mallafre Guasch St, Tarragona 43005, Spain. ³Critical Care Department, Master Misericordiae University Hospital, Eccles Street, Dublin 7, Ireland. ⁴Critical Care Department, Bellvitge University Hospital, Calle Feixa Llarga, Hospitalet de Llobregat 08907, Spain. ⁵Critical Care Department, St Jan Hospital, Ruddershove Street, Brugge 8000, Belgium. ⁶Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital Bonn, Wilhelmstraße, Bonn 53111, Germany. ⁷Critical Care Department, Cardinal Massaia Hospital, Ospedali Riuniti Strada, Asti 14100, Italy. ⁸Critical Care Department, University General Hospital Attikon, Rimini, Haidari 12462, Greece. ⁹Critical Care Department, Vall d'Hebron University Hospital, CIBERES, VHIR, Universitat Autònoma de Barcelona, Vall d'Hebron St, Barcelona 08035, Spain.

Authors' contributions

MM made substantial contributions to the intellectual content of the paper in acquisition, analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript, critical review of the manuscript for important intellectual content and statistical analysis. TL contributed with conception and design, analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript, critical review of the manuscript for important intellectual content and statistical analysis. IM-L contributed to acquisition, analysis and interpretation of data, drafting the manuscript and critical review of the manuscript for important intellectual content. RM, MN, HW, SC, ED and DK contributed to acquisition of data and critical review of the manuscript for important intellectual content. JR contributed to the conception and design, critical review of the manuscript for important intellectual content and supervision. All authors read and approved the final manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 25 July 2010 Revised: 22 November 2010

Accepted: 16 February 2011 Published: 16 February 2011

References

1. Rello J, Mirelis B, Alonso C, Prats G: Lack of usefulness of blood cultures to diagnose ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 1991, **4**:1020.
2. Rello J, Gallego M, Mariscal D, Soñora R, Valles J: The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, **156**:196-200.
3. Luna CM, Videla A, Matterna J, Vay C, Famiglietti A, Vujacic P, Niederman MS: Blood cultures have limited value in predicting severity of illness and as a diagnostic tool in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1999, **116**:1075-1084.
4. DeRyke CA, Lodise TP Jr, Rybak MJ, McKinnon PS: Epidemiology, treatment, and outcomes of nosocomial bacteremic *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Chest* 2005, **128**:1414-1422.
5. Gonzalez C, Rubio M, Romero-Vivas J, Gonzalez M, Picazo JJ: *Staphylococcus aureus* bacteremic pneumonia: differences between community and nosocomial acquisition. *Int J Infect Dis* 2003, **7**:102-108.
6. Agbaht K, Diaz E, Muñoz E, Lisboa T, Gomez F, Depuydt PO, Blot S, Rello J: Bacteremia in patients with ventilator-associated pneumonia is associated with increased mortality: a study comparing bacteremic vs. nonbacteremic ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2007, **35**:2064-2070.
7. Kerudou S, Laschke MW, Sinha B, Preissner KT, Menger MD, Herrmann M: Fibronectin binding proteins contribute to the adherence of *Staphylococcus aureus* to intact endothelium in vivo. *Thromb Haemost* 2006, **96**:183-189.
8. Kourenti D, Lisboa T, Brun-Buisson C, Krueger W, Macor A, Sole-Violan J, Diaz E, Topeli A, DeWaele J, Carneiro A, Martin-Loeches I, Amaganidis A, Rello J, 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, **37**:2360-2368.
9. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F: A new simplified physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicentre study. *JAMA* 1993, **270**:2957-2963.
10. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992, **20**:864-874.
11. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996, **22**:707-710.
12. 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.
13. Rello J, Sa-Borges M, Correa H, Leal SR, Baraibar J: Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, **160**:608-613.
14. Taylor GD, Buchanan-Chell M, Kirkland T, McKenzie M, Wiens R: Bacteremic nosocomial pneumonia. A 7-year experience in one institution. *Chest* 1995, **108**:786-788.
15. Bryan CS, Reynolds KL: Bacteremic nosocomial pneumonia. Analysis of 172 episodes from a single metropolitan area. *Am Rev Respir Dis* 1984, **129**:668-671.
16. Schultz MJ, Millo J, Levi M, Hack CE, Weverling GJ, Garrard CS, van der Poll T: Local activation of coagulation and inhibition of fibrinolysis in the lung during ventilator associated pneumonia. *Thorax* 2004, **59**:130-135.
17. Menzies BE: The role of fibronectin binding proteins in the pathogenesis of *Staphylococcus aureus* infections. *Curr Opin Infect Dis* 2003, **16**:225-229.
18. Cheung AL, Krishnan M, Jaffe EA, Fischetti VA: Fibrinogen acts as a bridging molecule in the adherence of *Staphylococcus aureus* to cultured human endothelial cells. *J Clin Invest* 1991, **87**:2236-2245.
19. Shinbori T, Wakzak H, Kramer PH: Activated T killer cells induce apoptosis in lung epithelial cells and the release of pro-inflammatory cytokine TNF- α . *Eur J Immunol* 2004, **34**:1762-1770.
20. Bachet C, Gevaert P, Zhang N, van Zele T, Perez-Nova C: Role of staphylococcal superantigens in airway disease. *Chem Immunol Allergy* 2007, **93**:214-236.
21. Depuydt PO, Blot S, Benoit DD, Claeys GW, Verschraegen GL, Vandewoude KH, Vogelaers DP, Decruyenaere JM, Colardyn FA: Antimicrobial resistance in nosocomial bloodstream infection associated with pneumonia and the value of systematic surveillance cultures in an adult intensive care unit. *Crit Care Med* 2006, **34**:653-659.
22. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C: Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993, **94**:281-288.
23. Cisneros JM, Rodriguez-Baño J: Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. *Clin Microbiol Infect* 2002, **8**:687-693.
24. Rodriguez-Baño J, Martí S, Soto S, Fernández-Cuenca F, Cisneros JM, Pachón J, Pascual A, Martínez-Martínez L, McQueary C, Actis LA, Vila J, Spanish Group for the Study of Nosocomial Infections (GEIH): Biofilm formation in *Acinetobacter baumannii*: associated features and clinical implications. *Clin Microbiol Infect* 2008, **14**:276-278.
25. Gamacho J, Sole-Violan J, Sa-Borges M, Diaz E, Rello J: Clinical impact of pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients: a matched cohort study. *Crit Care Med* 2003, **31**:2478-2482.
26. Wareham D, Bean D, Khanna P, Hennessy EM, Krahe D, Ely A, Millar M: Bloodstream infection due to *Acinetobacter* spp: epidemiology, risk factors and impact if multi-drug resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008, **27**:607-612.
27. Robenshtok E, Paul M, Leibovici L, Fraser A, Pittlik S, Ostfeld I, Samra Z, Perez S, Lev B, Weinberger M: The significance of *Acinetobacter baumannii* bacteraemia compared with *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia: risk factors and outcomes. *J Hosp Infect* 2006, **64**:282-287.
28. Jamultrat S, Arunpan P, Phainuphong P: Attributable mortality of imipenem-resistant nosocomial *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection. *J Med Assoc Thai* 2009, **92**:413-419.
29. Trouillet J, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guilou ML, Combaux D, Dombret MC, Gibert C: Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, **157**:531-539.

30. Blot S, Depuyct P, Vandewoude K, De Bacquer D: **Measuring the impact of multi-drug resistance in nosocomial infection.** *Curr Opin Infect Dis* 2007, **20**:391-396.
31. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Kollef MH: **A comparative analysis of patients with early-onset vs late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting.** *Chest* 2000, **117**:1434-1442.
32. Niederman MS: **Impact of antibiotic resistance on clinical outcomes and the cost of care.** *Crit Care Med* 2001, **29**:N114-N120.
33. Shorr AF, Tabak YP, Gupta V, Johannes RS, Liu LZ, Kollef MH: **Morbidity and cost burden of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in early onset ventilator-associated pneumonia.** *Crit Care* 2006, **10**:R97.
34. Menzies BE: **The role of fibronectin binding proteins in the pathogenesis of *Staphylococcus aureus* infections.** *Curr Opin Infect Dis* 2003, **16**:225-229.
35. Bodi M, Ardanuy C, Rello J: **Impact of Gram-positive resistance on outcome of nosocomial pneumonia.** *Crit Care Med* 2001, **29**:N82-N86.
36. Lisboa T, Diaz E, Sa-Borges M, Socias A, Sole-Violan J, Rodriguez A, Rello J: **The ventilator-associated pneumonia PIRO score: a tool for predicting ICU mortality and health-care resources use in ventilator-associated pneumonia.** *Chest* 2008, **134**:1208-1216.

doi:10.1186/cc10036

Cite this article as: Magret et al: Bacteremia is an independent risk factor for mortality in nosocomial pneumonia: a prospective and observational multicenter study. *Critical Care* 2011 **15**:R62.

**Submit your next manuscript to BioMed Central
and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



6.2.- Segon article: *Ventilator-associated pneumonia in trauma patients is associated with lower mortality: results from EU-VAP study.* Magret M, Amaya-Villar R, Garnacho J, Lisboa T, Díaz E, Dewaele J, Deja M, Manno E, Rello J; EU-VAP/CAP Study Group. *J Trauma.* 2010 Oct;69(4):849-54.

Factor d'impacte: 3.129

Primer quartil de l'especialitat de " Cirurgia" i segon quartil de l'especialitat de "Medicina Intensiva"

Ventilator-Associated Pneumonia in Trauma Patients Is Associated With Lower Mortality: Results From EU-VAP Study

M. Magret, MD, R. Amaya-Villar, MD, J. Garnacho, MD, T. Lisboa, MD, E. Diaz, MD, PhD, J. DeWaele, MD, PhD, M. Deja, MD, E. Manno, MD, Jordi Rello, MD, PhD, and The EU-VAP/CAP Study Group

Background: Differences in trauma patients developing ventilator-associated pneumonia (VAP) are described regarding etiology and risk factors associated. We aim to describe the differences in outcomes in trauma and nontrauma patients with VAP.

Methods: A prospective, observational study conducted in 27 intensive care units from nine European countries. We included patients requiring invasive mechanical ventilation for >48 hours who developed VAP. Logistic regression model was used to assess the factors independently associated with mortality in trauma patients with VAP.

Results: A total of 2,436 patients were evaluated; 465 developed VAP and of these 128 (27.5%) were trauma patients. Trauma patients were younger than nontrauma (45.3 ± 19.4 vs. 61.1 ± 16.7 , $p < 0.0001$). Nontrauma had higher simplified acute physiology score II compared with trauma patients (45.5 ± 16.3 vs. 41.1 ± 15.2 , $p = 0.009$). Most prevalent pathogens in trauma patients with early VAP were *Enterobacteriaceae* spp. (46.9% vs. 27.8%, $p = 0.06$) followed by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (30.6% vs. 13%, $p = 0.03$) and then *Haemophilus influenzae* (14.3% vs. 1.9%, $p = 0.02$), and the most prevalent pathogen in late VAP was *Acinetobacter baumannii* (12.2% vs. 44.4%, $p < 0.0001$). Mortality was higher in nontrauma patients than in trauma patients (42.6% vs. 17.2%, $p < 0.001$, odds ratio [OR] = 3.55, 95%CI = 2.14–5.88). A logistic regression model adjusted for sex, age, severity of illness at intensive care unit admission, and sepsis-related organ failure assessment score at the day of VAP diagnosis confirmed that trauma was associated with a lower mortality compared with nontrauma patients (odds ratio [OR] = 0.37, 95%CI = 0.21–0.65).

Conclusions: Trauma patients developing VAP had different demographic characteristics and episodes of etiology. After adjustment for potential confounders, VAP episodes in trauma patients are associated with lower mortality when compared with nontrauma patients.

Key Words: Trauma, Ventilator-associated pneumonia, Etiology, Mortality. (*J Trauma*. 2010;69: 849–854)

Severe trauma is one of the main cause of intensive care unit (ICU) admission, especially affecting young people. Despite advances in resuscitation, surgical procedures, and support techniques, this “modern plague” is associated with a substantial mortality and morbidity. Ventilator-associated pneumonia (VAP) is the most common and serious infection among patients in trauma ICU. Trauma patients have an increased systemic inflammatory response, which may predispose to VAP development, especially in the compensatory anti-inflammatory response phase, which is characterized by a diminished resistance to infection.¹

Trauma has been identified as an independent predictor to VAP development in large cohort studies.^{2,3} Many studies describe high rates of VAP in trauma patients on mechanical ventilation (MV). In recent studies, VAP affects approximately one of three ventilated patients with severe trauma.^{4,5} However, contribution of VAP to death in trauma patients is still a matter of hot debate.^{6,7} A recent study has pointed out that VAP in trauma patients has different epidemiologies and outcomes than in the general ICU population.⁸ However, multiple logistic regression analysis was not used to adequately assess the impact of VAP on mortality.

Differences in microbiology are of utmost importance in clinical practice because inadequate empirical therapy of a VAP is an independent predictor of mortality in heterogeneous populations of ICU patients^{9,10} and also in trauma subjects.¹¹ The influence of different diagnostic strategies on outcome has been evaluated in randomized trials performed in heterogeneous ICU populations.^{12,13} Whether this issue may influence the outcome of trauma patients is actually a question without a definitive answer.

EU-VAP/CAP is an observational survey conducted in ICUs from nine European countries.¹⁴ The aim of this secondary analysis is to describe differences in etiology, diagnostic techniques, and outcomes in trauma and nontrauma patients with VAP in European ICUs.

PATIENTS AND METHODS

EU-VAP/CAP is a prospective, observational survey conducted in 27 ICUs from nine European countries: Bel-

Submitted for publication December 2, 2009.

Accepted for publication April 26, 2010.

Copyright © 2010 by Lippincott Williams & Wilkins

From the Critical Care Department (M.M.), Sant Joan University Hospital, Reus, Spain; Critical Care Department (R.A.-V., J.G.), Virgen del Rocío University Hospital, Sevilla, Spain; Critical Care Department (T.L., E.D., J.R.), Joan XXIII University Hospital, University Rovira i Virgili, Pere Virgili Health Institut and CIBER Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Tarragona, Spain; Critical Care Department (J.D.), Ghent University Hospital, Ghent, Belgium; Critical Care Department (M.D.), Charité University Hospital, Berlin, Germany; and Critical Care Department (E.M.), Maria Vittoria Hospital, Torino, Italy.

Supported, in part, by Generalitat de Catalunya grant SGR 05/920, by CIBER Enfermedades Respiratorias (CIBERES), and by Carlos III Health Institute grants PI05/2410 and AI/07/90031.

Address for reprints: Jordi Rello, MD, PhD, Critical Care Department, Joan XXIII University Hospital, University Rovira i Virgili, Pere Virgili Health Institut and CIBER Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Tarragona, Spain; email: jrello.hj23.ics@gencat.cat.

DOI: 10.1097/TA.0b013e3181e4d7be

gium, France, Germany, Greece, Italy, Ireland, Portugal, Spain, and Turkey (initially, 28 participating ICUs but one of them stopped recruitment very early, and it was excluded from the study). The principal investigator contacted one coordinator in each country (national coordinator) who selected the participating centers of its country. All patients requiring admission for a diagnosis of pneumonia or on invasive MV for >48 hours, irrespective of the admission diagnosis, were included. The target was the collection of data on 100 consecutive admissions in each ICU. One ICU recruited 100 consecutive mechanically ventilated patients with pneumonia, and these cases were excluded from prevalence and incidence calculations. Data were collected by primary investigators in each site (see investigator's list detailed below, Appendix). The data collection sheet was completed prospectively, starting at the time of pneumonia diagnosis. The period of data collection was 6 months. Patient demographics, primary diagnosis, ICU, hospital length of stay (LOS), previous comorbidities (diabetes mellitus,¹⁵ chronic renal failure,¹⁶ chronic obstructive pulmonary disease,¹⁷ chronic heart failure,¹⁸ cirrhosis¹⁹) simplified acute physiology score (SAPS II),²⁰ and duration of MV and outcome (ICU mortality) were recorded for all patients. For patients with a clinical diagnosis of pneumonia, data collection included clinical signs, sepsis severity (sepsis or severe sepsis or septic shock)²¹ and sepsis-related organ failure assessment (SOFA) score for the day of admission to the ICU and the day of clinical suspicion of VAP,²² SAPS II on the previous day and the day of clinical suspicion for VAP, other suspected or concurrent infections, investigations performed, and time-to-onset of pneumonia episode. The participating centers received ethical approval from their institutions. Informed consent was waived due to the observational nature of the study.

Definitions

Ventilator-Associated Pneumonia

VAP was defined as a pulmonary infection²³ that arises in ≥ 48 hours after endotracheal intubation with no evidence of pneumonia at the time of intubation or the diagnosis of a new pulmonary infection if the initial admission to ICU was for pneumonia.¹⁴

Severity of Sepsis

Severity is defined as sepsis or severe sepsis or septic shock after the ACCP/SCCM 1992 conference.²¹ To qualify for severe sepsis, new or worsening organ dysfunction other than the lung must be present and related to the episode of pneumonia.

Definite Etiology

A microorganism isolated in a patient with suspicion of pneumonia from blood or respiratory sample and judged as definite by the attending physician. Cultures with normal flora, *Staphylococcus epidermidis* or coagulase-negative, and *Candida* spp. were considered to be nonpathogenic; these cultures and those that showed no growth were classified as negative cultures for purposes of analysis.

Organ Dysfunction

Organ dysfunction was defined according to SOFA score definitions.²²

Statistical Analysis

Statistical analysis was conducted using SPSS version 11.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago). We expressed continuous variables as mean (\pm SD) or median and interquartile range if their distributions were skewed. Student's *t* test was used to compare continuous variables with normal distribution, Mann-Whitney tests for skewed distributed variables, and χ^2 tests and Fisher's exact test for categorical variables. Logistic regression model was used to assess the factors independently associated with mortality in trauma patients with VAP. The significance level of all analysis was defined as $p < 0.05$.

RESULTS

In total, 2,436 patients were included in the study. Among these patients, 354 were admitted to ICU after trauma. Overall, 465 episodes of VAP were recorded in the database. Among these patients, 128 (27.5%) were trauma patients. Thus, 36.15% of intubated trauma victims developed VAP in the ICU. Trauma was associated with a higher risk for VAP in the entire cohort (odds ratio [OR] = 2.89, 95%CI = 2.26–3.69). Clinical and epidemiologic data of VAP episodes in trauma versus nontrauma patients are detailed in Table 1. Trauma patients were younger, and it was more frequent in men when compared with nontrauma patients (45.3 ± 19.4 vs. 61.1 ± 16.7 , $p < 0.0001$; 84.4% vs. 61.7%, $p < 0.0001$). Nontrauma patients had higher SAPS II

TABLE 1. Clinical and Epidemiologic Characteristics of Trauma and Nontrauma Ventilator-Associated Pneumonia Patients

Characteristics	Trauma (n = 128)	Nontrauma (n = 337)	<i>p</i>
Age (yr, mean \pm SD)	45.3 \pm 19.4	61.1 \pm 16.7	<0.0001
Male sex, n (%)	108 (84.4)	208 (61.7)	<0.0001
SAPS II (mean \pm SD)	41.1 \pm 15.2	45.5 \pm 16.3	0.009
Comorbidities at admission, n (%)			
Diabetes mellitus	1 (0.8)	17 (5.0)	0.05
Hepatic cirrhosis	0 (0)	11 (3.3)	0.04
COPD	1 (0.8)	17 (5.0)	0.05
Chronic renal failure	1 (0.8)	12 (3.6)	0.13
CCI	2 (1.6)	34 (10.1)	<0.001
Relating to episode at admission, n (%)			
Prior antibiotherapy	13 (10.4)	51 (15.1)	0.24
Pneumonia onset (d)*	5 (3–8)	5 (3–9.75)	0.30
Early-onset pneumonia	73 (57)	198 (58.8)	0.80
Septic shock	29 (23.6)	102 (30.3)	0.18
Bacteremia	6 (4.7)	35 (10.4)	0.07
SOFA (day of VAP)	7.03 (3.05)	8.49 (4.19)	<0.001

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CCI, congestive cardiac insufficiency.

* Median and interquartile range.

TABLE 2. Epidemiologic Characteristics of the Subgroups of Trauma Patients

	n (%)	Age	SAPS II	SOFA
Multiple trauma	61 (47.7)	42.4 ± 15.6	45.3 ± 20	7.1 ± 3
Head trauma	47 (36.7)	40.5 ± 13	43.5 ± 17	6.8 ± 3
Thoracic trauma	8 (6.3)	32.5 ± 22	43.6 ± 8	7 ± 2.9
Spinal cord injury	2 (1.6)	49 ± 1.4	48.5 ± 2	9 ± 5.6
Others	10 (7.8)	41.1 ± 15.8	55.2 ± 10	7.4 ± 3.4

TABLE 3. Diagnostic Techniques in Trauma and Nontrauma for Ventilator-Associated Pneumonia Patients

Diagnostic Techniques	Trauma (n = 128), n (%)	Nontrauma (n = 337), n (%)	p
Tracheal aspirate qualitative	35 (27.3)	163 (48.4)	<0.0001
Tracheal aspirate quantitative	94 (74)	191 (56.7)	0.001
Nonbronchoscopic BAL	11 (8.7)	27 (8.0)	0.85
Nonbronchoscopic PTC or PSB	6 (4.7)	20 (5.9)	0.82
Bronchoscopy (total)	25 (19.7)	59 (17.5)	0.59
Bronchoscopy (BAL)	21 (16.5)	42 (12.5)	0.28
Bronchoscopy (PSB)	6 (4.8)	16 (4.7)	0.84

BAL, bronchoalveolar lavage; PTC, protected telescoping catheter; PSB, protected specimen brush.

score compared with trauma patients (45.5 ± 16.3 vs. 41.1 ± 15.2, $p = 0.009$). Regarding comorbidities at admission, nontrauma patients had more diabetes mellitus (5% vs. 0.8%, $p = 0.05$), hepatic cirrhosis (3.3% vs. 0%, $p = 0.04$), chronic obstructive pulmonary disease (5% vs. 0.8%, $p = 0.05$), and heart failure (10.1% vs. 1.6%, $p < 0.001$) than trauma patients. No significant differences were observed in the time to pneumonia onset (early or late), septic shock, rates of bacteremia, and prior antibiotic exposure between both groups (Table 1). Clinical and epidemiologic data of the diagnostic subgroups of trauma patients are detailed in Table 2.

In terms of diagnostic techniques, qualitative tracheal aspirate was used more in nontrauma patients (48.4% vs. 27.3%, $p < 0.0001$), but quantitative tracheal aspirate was used more in trauma patients (56.7% vs. 74%, $p = 0.001$; Table 3). No differences were found in the other techniques in both groups.

Mortality was higher in nontrauma patients than in trauma patients (42.6% vs. 17.2%, $p < 0.001$, OR = 3.55, 95%CI = 2.14–5.88). Adequacy of empirical antimicrobial therapy in trauma and nontrauma patients was similar in both groups (67% vs. 65.4%).

A logistic regression model adjusted for sex, age, severity of illness at ICU admission, and SOFA score at the VAP diagnosis confirmed that trauma was associated with a lower mortality compared with nontrauma patients (OR = 0.37, 95%CI = 0.21–0.65; $p = 0.005$). The other variables independently associated with mortality were age (OR = 1.015, 95%CI = 1.001–1.028; $p = 0.034$), SAPS II (OR = 1.015, 95%CI = 1.001–1.03; $p = 0.034$), and neurologic SOFA (OR = 1.065, 95%CI = 1.004–1.131; $p = 0.013$).

TABLE 4. Outcomes in Trauma and Nontrauma Ventilator-Associated Pneumonia Patients

	Trauma (n = 128)	Nontrauma (n = 337)	p
ICU-mortality, n (%)	22 (17.2)	143 (42.6)	<0.001
Survivors' LOS, days, after pneumonia onset, median	16 (9–24.7)	15 (8–27)	0.81
Survivors' days of MV after pneumonia onset, median	10.5 (6–17)	11 (6–20.7)	0.7

No differences in median days of LOS (16 vs. 15, $p = 0.81$) and days after MV (10.5 vs. 11, $p = 0.70$) were found while comparing both groups (Table 4).

Respiratory isolates are listed in Table 5. We compared early and late VAP in trauma and nontrauma patients. The most prevalent pathogens in trauma patients who developed early VAP were *Enterobacteriaceae* spp. (46.9% vs. 27.8%, $p = 0.06$) followed by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA; 30.6% vs. 13%, $p = 0.03$), and then *Haemophilus influenzae* (14.3% vs. 1.9%, $p = 0.02$), and the most prevalent pathogen in trauma patients who developed late VAP was *Acinetobacter baumannii* (12.2% vs. 44.4%, $p < 0.0001$). The most prevalent pathogens in nontrauma patients who developed early VAP were also *Enterobacteriaceae* spp. without statistical significance (31.3% vs. 41.4%, $p = 0.11$) followed by MSSA (26% vs. 10.8%, $p < 0.003$), *Pseudomonas aeruginosa* (20.8% vs. 28%, $p = 0.23$), and *H. influenzae* (13.5% vs. 4.5%, $p = 0.015$). In nontrauma patients who developed late VAP *A. baumannii* was the third pathogen isolated (10.4% vs. 20.4%, $p = 0.05$).

DISCUSSION

Our study confirms that VAP is a commonly occurring complication in trauma patients, but the prognosis is better compared with other critically ill patients. This better outcome is maintained after controlling for potential confounders. Trauma patients developing VAP have different demographic and microbiological characteristics that must be taken into account for clinicians in the management of this infectious complication.

The high incidence of VAP in trauma victims has been previously reported by other investigators. The studies evaluating the impact on mortality in trauma patients have produced contradictory results.^{3–7} Other studies have focused exclusively on head trauma patients. Thus, in a case-control study, VAP was not associated with a significantly increased risk of death in patients with severe cranial trauma even when the analysis was restricted to episodes caused by multidrug-resistant pathogens.²⁴ In contrast, the occurrence of VAP caused by high-risk pathogens increased the risk of death in head trauma patients.²⁵ VAP did not increase mortality in a selected population of multiple trauma patients with head injury who received selective digestive decontamination.²⁶ Although studies evaluating the impact of mortality in trauma victims have produced conflicting results, these studies concluded that VAP in trauma prolongs the ICU stay and

TABLE 5. Isolates in Episodes of Trauma and Nontrauma Patients Ventilator-Associated Pneumonia Patients

	Trauma (n = 103)			Nontrauma (n = 253)		
	Early	Late	p	Early	Late	p
Multiresistant bacteria, n (%)						
Nonfermentative Gram-negative bacilli						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 (12.2)	11 (20.4)	0.5	20 (20.8)	44 (28)	0.23
<i>Acinetobacter baumannii</i>	6 (12.2)	24 (44.4)	<0.0001	10 (10.4)	32 (20.4)	0.05
MRSA	5 (10.2)	5 (9.3)	1	13 (13.5)	29 (18.5)	0.39
Nonmultiresistant bacteria, n (%)						
Enterobacteriaceae	23 (46.9)	15 (27.8)	0.06	30 (31.3)	65 (41.4)	0.11
MSSA	15 (30.6)	7 (13)	0.03	25 (26)	17 (10.8)	0.003
<i>Staphylococcus</i> sp	5 (10.2)	1 (1.9)	0.1	8 (8.3)	4 (2.5)	0.06
<i>Haemophilus influenzae</i>	7 (14.3)	1 (1.9)	0.02	13 (13.5)	7 (4.5)	0.015

MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

duration of MV,^{4,5} although a lower LOS in trauma patients with VAP in comparison with surgical patients has also been reported.²⁷ In agreement with other investigators, in our study, nontrauma patients did have higher mortality than trauma patients. However, patients surviving the VAP episode showed similar days on ventilator and ICU LOS.

Differences in mortality have to be explained by other reasons than VAP. In this way, differences in population or in causative pathogens appear as the most plausible explanations. As expected, in our series, trauma patients were younger, with lower SAPS II score at admission, and fewer comorbidities than nontrauma patients. Moreover, severity of illness assessed by SOFA score was significantly lower in trauma victims than in nontrauma patients. It should be kept in mind that SOFA score on the day of diagnosis has been identified as an independent predictor of mortality.^{10,28} Importantly, after controlling for these variables, VAP in trauma patients is associated with lower mortality compared with other ICU patients who developed VAP. This conclusion is in agreement with a recent single-center study performed in a surgical ICU.²⁷ Similarly, VAP increased the risk of death in critically ill nontrauma patients but not in trauma patients.²⁸

Of note, the rate of appropriate initial antimicrobial therapy was similar in both groups. Rate of bacteremia secondary to VAP was higher in nontrauma patients, although this difference did not reach statistical significance. Bacteremia may be associated with an increased mortality in critically ill patients with VAP,²⁹ although this issue has not been exclusively evaluated in trauma patients, and other studies did not find this association. In our series, bacteremic VAP affected twice to nontrauma compared with trauma patients, but it was only present in 8.8% of overall population, making it difficult that such a low number influenced in the overall outcome.

Despite recent multicenter trials,^{12,13} controversy still exists over the optimal method of VAP diagnosis. The appropriate treatment of VAP must be based on accurate diagnosis, which can be done by microbiological examination of the samples obtained from the respiratory tract. In trauma patients, clinical diagnosis of VAP based on National Nosocomial Infections Surveillance criteria, compared with the

use of invasive culture methods obtained by bronchoalveolar lavage, seems to be useful for benchmarking purposes but do not seem to be reliable in VAP diagnosis at the bedside, leading to undertreatment in a significant proportion of patients.³⁰ On the other hand, the routine use of bronchoalveolar lavage to diagnose VAP in a mixed trauma-burn population did not impact on clinical outcomes.³¹

In our series, quantitative tracheal aspirate was more frequently used in trauma than in nontrauma patients. There is great practice variability in diagnostic methods among European ICUs as well as in a similar investigation performed in Australian and New Zealand ICUs without significant impact on patient outcome.³² The diversity in diagnostic procedures may reflect the difference in hospital resources but it is unlikely that it may explain the different microbiology patterns and lower mortality in trauma.

Demographic characteristics and microbiology also have some interesting particularities in trauma patients. It is thought that most of the VAP episodes in trauma patients are because of non-multidrug resistant pathogens, mainly MSSA, *H. influenzae*, or *Streptococcus pneumoniae*. In a recent single-center study,⁸ methicillin-resistant *S. aureus* was isolated in 10% of early-onset episodes. In our series, the most prevalent pathogen in trauma patients who developed late VAP was *A. baumannii*, whereas in nontrauma patients, *A. baumannii* was the third leading pathogen in late VAP after *S. aureus* and *P. aeruginosa*. Our results confirm that trauma influences the prevalence of microorganisms implicated in the etiology of VAP. Pathogens potentially resistant to multiple drugs were isolated from patients with early-onset pneumonia in trauma and nontrauma patients. However, as expected, microbiology changed over time in both trauma and nontrauma patients toward an increase in the proportion of multidrug resistant microorganisms. These findings reinforce the fact that trauma should be taken into account when prescribing empirical antimicrobial therapy, but more importantly, clinicians must be aware of local epidemiology, which may clearly differ among ICUs.³³ Interestingly, *Acinetobacter* spp. was more frequently isolated in a trauma unit than in the medical or surgical ICUs, which has been demonstrated in a study that

microbiology can be significantly different in three units of the same hospital.³⁴

The present secondary analysis has several potential limitations that should be addressed. First, no specific trauma score was recorded. Second, the time elapsed since pneumonia suspicion and antimicrobial therapy was not recorded. This is a key factor that influences outcome of patients with VAP.³⁵ Nevertheless, considering other important variables entered in the logistic regression analysis, VAP in trauma is associated with a significantly lower mortality. Third, the diagnosis of pneumonia was clinical. Thus, the inclusion of patients without pneumonia attributable to observer bias cannot be completely ruled out. Indeed, most definitions used in the study were based on recommendations from recent ATS or IDSA guidelines.³⁶ This approach is closer to the clinical reality in pneumonia diagnosis than more strict criteria usually considered in most clinical studies.

In conclusion, our secondary analysis of a large prospective, observational survey conducted in European ICUs demonstrates that VAP in trauma patients is associated with lower mortality rate than in nontrauma patients, although duration of MV and LOS were similar in both groups. Epidemiology of VAP in trauma exhibits particularities that must be considered in its management. Given the high incidence of VAP in trauma patients, different preventive strategies should be targeted to these populations to diminish its occurrence.

APPENDIX: AUTHOR'S LIST (33): EU-VAP/CAP STUDY

Group

Djilali Annane (Raymond Poincare, University Hospital, Garches, France); Rosario Amaya-Villar (Virgen del Rocio University Hospital, Seville, Spain); Apostolos Armaganidis (Attikon University Hospital, Athens, Greece); Stijn Blot (Ghent University Hospital, Ghent, Belgium); Christian Brun-Buisson (Henri-Mondor University Hospital, Paris, France); Antonio Carneiro (Santo Antonio Hospital, Porto, Portugal); Maria Deja (Charite University Hospital, Berlin, Germany); Jan DeWaele (Ghent University Hospital, Ghent, Belgium); Emili Diaz (Joan XIII University Hospital, Tarragona, Spain); George Dimopoulos (Attikon University Hospital and Sotiria Hospital, Athens, Greece); Silvano Cardellino (Cardinal Massaia Hospital, Asti, Italy); Jose Garnacho-Montero (Virgen del Rocio University Hospital, Seville, Spain); Muhammet Guven (Erciyes University Hospital, Kayseri, Turkey); Apostolos Komnos (Larisa General Hospital, Larisa, Greece); Despoina Koulenti (Attikon University Hospital, Athens, Greece and Rovira i Virgili University, Tarragona, Spain); Wolfgang Krueger (Tuebingen University Hospital, Tuebingen, Germany and Constance Hospital, Constance, Germany); Thiago Lisboa (Joan XIII University Hospital, Tarragona, Spain and CIBER Enfermedades Respiratorias); Antonio Macor (Amedeo di Savoia Hospital, Torino, Italy); Emilpaolo Manno (Maria Vittoria Hospital, Torino, Italy); Rafael Mañez (Bellvitge University Hospital, Barcelona, Spain); Brian Marsh (Mater Misericordiae University Hospital, Dublin, Ireland); Claude Martin (Nord University Hospital, Marseille, France); Ignacio Martin-Loeches (Mater Misericordiae University Hospi-

tal, Dublin, Ireland); Pavlos Myrianthefts (KAT Hospital, Athens, Greece); Marc Nawynck (St. Jan Hospital, Brugges, Belgium); Laurent Papazian (Sainte Marguerite University Hospital, Marseille, France); Christian Putensen (Bonn University Hospital, Bonn, Germany); Bernard Regnier (Bichat-Claude-Bernard University Hospital, Paris, France); Jordi Rello (Joan XIII University Hospital, Tarragona, Spain); Jordi Sole-Violan (Dr. Negrin University Hospital, Gran Canaria, Spain); Giuseppe Spina (Mauriziano Umberto I Hospital, Torino, Italy); Arzu Topeli (Hacettepe University Hospital, Ankara, Turkey); and Hermann Wrigge (Bonn University Hospital, Bonn, Germany).

ACKNOWLEDGMENTS

EU-VAP/CAP Study was endorsed by the European Critical Care Research Network (ECCRN).

M. Magret has made substantial contributions to the intellectual content of the article as acquisition, analysis and interpretation of data, drafting of the article, critical article for important intellectual content, and statistical analysis. R. Amaya-Villar and J. Garnacho have contributed with acquisition, analysis and interpretation of data, drafting of the article, and critical article for important intellectual content. T. Lisboa has contributed with conception and design, analysis and interpretation of data, drafting of the article, critical article for important intellectual content, and statistical analysis. E. Diaz, J. DeWaele, M. Deja, and E. Manno have contributed with acquisition of data and critical article for important intellectual content. J. Rello has contributed with conception and design, critical article for important intellectual content, and supervision.

REFERENCES

1. Mannick JA, Rodrick ML, Lederer JA. The immunologic response to injury. *J Am Coll Surg*. 2001;193:237-244.
2. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med*. 1998;129:433-440.
3. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest*. 2002; 122:2115-2121.
4. Tejada Artigas A, Bello Dronca S, Chacón Vallés E, et al. Risk factors for nosocomial pneumonia in critically ill trauma patients. *Crit Care Med*. 2001;29:304-309.
5. Cavalcanti M, Ferrer M, Ferrer R, et al. Risk and prognostic factors of ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *Crit Care Med*. 2006;34:1067-1072.
6. Baker AM, Meredith JW, Haponik EF. Pneumonia in intubated trauma patients. Microbiology and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:343-349.
7. Magnotti LJ, Croce MA, Fabian TC. Is ventilator-associated pneumonia in trauma patients an epiphenomenon or a cause of death? *Surg Infect (Larchmt)*. 2004;5:237-242.
8. Agbaht K, Lisboa T, Pobo A, et al. Management of ventilator-associated pneumonia in a multidisciplinary intensive care unit: does trauma make a difference? *Intensive Care Med*. 2007;33:1387-1395.
9. Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1998;113:412-420.
10. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Fernández-Hinojosa E, et al. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings. *Intensive Care Med*. 2005;31:649-655.
11. Mueller EW, Hanes SD, Croce MA, et al. Effect from multiple episodes of inadequate empiric antibiotic therapy for ventilator-associated pneu-

- monia on morbidity and mortality among critically ill trauma patients. *J Trauma*. 2005;58:94–101.
12. 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;132:621–630.
 13. Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med*. 2006;355:2619–2630.
 14. Kouletis D, Lisboa T, Brun-Buisson C, et al; for the 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;37:2360–2368.
 15. Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, et al. AACE diabetes mellitus clinical practice guidelines task force. *Endocr Pract*. 2007;13(Suppl 1):1–68.
 16. Clinical practice guidelines on shared decision-making in the appropriate initiation of and withdrawal from dialysis. Renal Physicians Association/American Society of Nephrology Working Group. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:2.
 17. Gold PM. The 2007 GOLD guidelines: a comprehensive care framework. *Respir Care*. 2009;54:1040–1049.
 18. Pfister R, Schneider CA. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: application of natriuretic peptides. *Eur Heart J*. 2009;30:382–393.
 19. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, et al. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *J Clin Pathol*. 1978;31:395–414.
 20. Le-Gall JR, Lemoshow S, Saulnier F. A new simplified physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicentre study. *JAMA*. 1993;270:2957–2963.
 21. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992;20:864–874.
 22. Vincent J-L, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1996;22:707–710.
 23. Rello J. Bench-to bedside review: therapeutic options and issues in the management of ventilator-associated bacterial pneumonia. *Crit Care*. 2005;9:259–265.
 24. Rincon-Ferrari MD, Flores-Cordero JM, Leal-Naval SR, et al. Impact of ventilator-associated pneumonia in patients with severe head injury. *J Trauma*. 2004;57:1234–1240.
 25. Kallel H, Chelly H, Bahloul M, et al. The effect of ventilator-associated pneumonia on the prognosis of head trauma patients. *J Trauma*. 2005;59:705–710.
 26. Leone M, Bourgoin A, Guily E, et al. Influence on outcome of ventilator-associated pneumonia in multiple trauma patients with head trauma treated with selected digestive decontamination. *Crit Care Med*. 2002;30:1741–1746.
 27. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, et al. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1249–1256.
 28. Hedrick TL, Smith RL, McElearney ST, et al. Differences in early and late-onset ventilator-associated pneumonia between surgical and trauma patients in a combined surgical or trauma intensive care unit. *J Trauma*. 2008;64:714–720.
 29. Agbalt K, Diaz E, Muñoz E, et al. Bacteremia in patients with ventilator-associated pneumonia is associated with increased mortality: a study comparing bacteremic vs. nonbacteremic ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2007;35:2064–2070.
 30. Miller PR, Johnson JC III, Karchmer T, et al. National nosocomial infection surveillance system: from benchmark to bedside in trauma patients. *J Trauma*. 2006;60:98–103.
 31. Wahl WL, Franklin GA, Brandt MM, et al. Does bronchoalveolar lavage enhance our ability to treat ventilator-associated pneumonia in a trauma burn intensive care unit? *J Trauma*. 2003;54:633–638.
 32. Boots RJ, Lipman J, Bellomo R, et al. The spectrum of practice in the diagnosis and management of pneumonia in patients requiring mechanical ventilation. Australian and New Zealand practice in intensive care (ANZPIC II). *Anaesth Intensive Care*. 2005;33:87–100.
 33. Rello J, Sa-Borges M, Correa H, et al. Variations in etiology of ventilator associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:608–613.
 34. Namias N, Samian I, Nino D, et al. Incidence and susceptibility of pathogenic bacteria vary between intensive care units within a single hospital: implications for empiric antibiotic strategies. *J Trauma*. 2000;49:638–645.
 35. Iregui M, Ward S, Sherman G, et al. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2001;122:262–268.
 36. 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.

7.- DISCUSSIÓ

7.1.- Discussió primer article

El primer estudi mostra l'anàlisi secundari dels pacients amb PN on s'observa que la mortalitat a la UCI equival al doble en els pacients amb PNB que els pacients sense bacterièmia. El SARM, *A. baumannii* i els pacients mèdics en comparació amb els traumàtics, van ser identificats com a factors de risc independents per al desenvolupament de bacterièmia.

Aquest és el primer estudi prospectiu que avalua els episodis de bacterièmia en els pacients crítics que precisen de VM secundària a PN. Aquest estudi mostra que el 14,6% dels episodis de PN a les UCIs europees s'associen a bacterièmia. La nostra prevalença es troba dins el rang (de 8 a 20%) dels estudis previs que van incloure tots els pacients amb PN no ingressats a la UCI [22,23], però és més baixa que el 17,3% que es mostra en l'estudi de Agbaht *et al* on només es van incloure pacients de la UCI amb el diagnòstic de PAV [24]. En un recent estudi multicèntric publicat per Wunderinck *et al* [57] on es compara l'eficàcia i seguretat de linezolid amb un règim de dosi optimitzada de vancomicina per al tractament de la PN per SARM, el 16% dels episodis de PN són bacterièmics. Comparat amb la nostra prevalença, és alt donat que en aquest estudi només s'inclouen les PN per SARM. Pot ser degut a que, a part de la PAH i la PAV també s'inclouen les PAAS.

El 70% dels pacients inclosos a l'estudi patien PAV. La resposta de la PAV pot variar des de formes compartimentalitzades, amb una resposta local amb poc o nul compromís sistèmic, mentre que els efectes col.laterals sistèmics o una expansió de la resposta inflamatòria pot donar lloc a un xoc sèptic i a bacterièmia. La PAV es

caracteritza per un augment exagerat en l'activitat procoagulant que precedeix al seu diagnòstic clínic [58].

El principal patògen aïllat en els hemocultius dels pacients amb PNB va ser el *S. aureus* (35,7%), incloent-hi el SAMS i el SAMR, seguit per *A. baumannii* (17,9%). Aquests resultats representen la mateixa distribució que Agbaht *et al* van reportar en l'estudi de casos i controls aparellats que comparaven pacients amb PAV bacterièmica amb PAV no bacterièmica [24]. El *S. aureus* va ser el patògen més freqüentment associat amb la bacterièmia. Aquest patògen va ser també el més prevalent (27%) en un estudi prospectiu de la PNB [56] i el més freqüent (24%) en una cohort de 112 pacients d'UCI [25].

Un fet ben conegut i confirmat en estudis *in vitro*, és que el *S. aureus* té una gran propensió a causar bacterèmia. Aquests estudis han demostrat que el *S. aureus* té una capacitat d'adherència superior a altres patògens ja que posseeix unes proteïnes d'unió del fibrinogen anomenades factor d'aglutinació (*the clumping factor*) [14] que interaccionen i s'uneixen al fibrinogen plasmàtic. Les soques portadores del factor d'aglutinació causen patologies infeccioses de caràcter més invasiu [59]. Com que el fibrinogen és un reactiu de fase aguda que sovint està elevat en els pacients crítics, s'ha proposat que l'augment dels nivells d'aquesta molècula augmenten el seu potencial d'adsorció sobre la superfície endotelial en pacients susceptibles, el que permet que el *S. aureus* s'adhereixi amb més facilitat a través del receptor de fibrinogen [60]. D'altra banda, els dipòsits de fibrina potencien la resposta inflamatòria mitjançant l'augment de la permeabilitat vascular, l'activació de les cèl.lules endotelials que produeixen mediadors proinflamatoris i provoquen el reclutament i l'activació dels neutròfils. Una explicació alternativa que es valora són les propietats immunomoduladores de *S. aureus*. Aquest patògen constitutivament té la possibilitat d'alliberar enterotoxines que

mostren l'activitat dels superantigens i modifiquen les funcions de diverses cèl·lules inflammatòries [61,62]. Aquesta estimulació pot conduir a la inflamació, el que agreuja les malalties de les vies respiratòries, tant en el tracte respiratori superior com l'inferior. La α -toxina és una proteïna secretada per *S. aureus* que s'uneix i forma porus a la membrana de les cèl·lules diana. Les activitats secretagoga i citolítica de la α -toxina afecta a un tipus de cèl·lules dels mamífers incloent-hi els leucòcits, cèl·lules endotelials, eritròcits i plaquetes. A més, la α -toxina és un important factor de virulència en la patogènesi de les infeccions com l'endocarditis o la sèpsia. Un estudi recent [63] mostra que la α -toxina derivada de *S. aureus*, exerceix un efecte immediat (agregació) i perllongat (de síntesi d'altres proteïnes com la Bcl-3) en la resposta de les plaquetes, que poden contribuir a un augment d'episodis trombòtics associats amb la sèpsia per *S. aureus* o endocarditis. Els efectes de la α -toxina sobre la funció plaquetària pot tenir conseqüències negatives en el desenvolupament, l'evolució i la resolució de l'endocarditis infecciosa i altres infeccions per *S. aureus*. En el nostre estudi, l'augment de SAPS II *score* i la bacterièmia s'associa amb altes taxes de mortalitat que podria ser explicat per una resposta inflamatòria anormal que s'associa amb un pitjor *outcome*.

El nostre estudi mostra que l'etiologia microbiana dels pacients amb PN que desenvolupen bacterièmia, tant per *A. baumannii* i en menor mesura el SARM, es van identificar com a predictors independents de bacterièmia, fins i tot després d'ajustar per factors de confusió. *A. baumannii* presenta una resistència intrínseca a múltiples agents antimicrobians i genera una contínua controvèrsia sobre si les PAV causades per aquest microorganisme tenen una morbiditat i mortalitat més elevada, independentment de l'efecte d'altres factors de confusió a la UCI [64-67]. En contrast amb altres estudis [22,23], les nostres dades van mostrar que *A. baumannii* és el patogen més important aïllat en les mostres respiratòries de pacients amb PNB i és també un factor de risc

independent per a la bacterièmia. *A. baumannii* té un alt nivell de resistència als antibiòtics, però amb una baixa virulència [67,68]. Un recent estudi que va comparar els factors de risc i els *outcomes* de bacterièmia per *A. baumannii* i *Klebsiella pneumoniae* va mostrar que la bacterièmia secundària a PN per *A. baumannii* va ser significativament més freqüent que la bacterièmia per *K. pneumoniae* [69]. Jamulitrat *et al* van demostrar que la taxa de mortalitat més elevada entre els pacients amb bacterièmia per *A. baumannii* resistent a imipenem no podia ser atribuïble a la resistència a imipenem, sinó que en part podia ser degut a la gravetat de la malaltia, l'administració inapropiada d'antibiòtics i la font primària d'infecció [70].

Hi ha diversos factors relacionats amb l'aïllament del SARM en els episodis de PAV: l'administració d'antibiòtics abans del desenvolupament de PAV [71,72] i la durada de l'hospitalització més que el dies de VM, estaven fortament associats a l'aïllament del SARM [73]. La resistència a la metil.lina representa un factor de risc independent associat a un pitjor *outcome*, a una hospitalització prolongada i als alts costos hospitalaris en els episodis de PAV [74], fins i tot quan el tractament antibiòtic és adequat [75]. Curiosament, el desenvolupament de nous antimicrobians i l'estudi de "noves eines anti-adherents" sobre el factor d'aglutinació abans esmentat [59] podria oferir noves oportunitats per millorar la supervivència en la prevenció de la PNB [76]. L'hora d'inici del tractament antibiòtic adequat juntament amb l'anàlisi molecular de les espècies aïllades del SARM i els factors de virulència poden ser útils en futures investigacions.

Els nostres resultats mostren que existeix una associació independent entre el SARM i l' *A. baumannii* i el desenvolupament de bacterièmia en els pacients PN, però la mortalitat s'associa amb la bacterièmia i la gravetat de la malaltia. Aquests resultats recolzen una de les conclusions que es mostren en l'estudi de Agbaht *et al*, ja que també

es troba una associació independent entre el SARM i bacterièmia, però la mortalitat es va associar amb bacterièmia i no amb el SARM [24]. A més, la presència de bacterièmia s'ha identificat com un factor de risc independent de mortalitat per altres autors i a més a més aquesta s'inclou en *scores* clínics d'avaluació de la severitat dels episodis de PAV [77].

Aquest estudi té diversos punts forts. Les dades van ser generades a partir d'un estudi multicèntric, i representen una mostra molt interessant i representativa de les diferents UCIs d'Europa. Es van incloure pacients de forma prospectiva i representa una població homogènia de malalts crítics i sotmesos a VM. L'enfoc original del nostre estudi ha estat examinar tots els episodis de PN, ja que aquests pacients, especialment aquells amb PAV, tenen una alta probabilitat de patir complicacions infeccioses per patògens MR, ja que estan exposats a tractament antibiòtic previ i pateixen múltiples comorbiditats.

Aquest estudi també té diverses limitacions potencials que han de ser anomenades. Aquest estudi va ser observacional i no intervencionista. La prescripció dels antibiòtics va ser escollida d'acord amb el protocol acordat per cada institució. En segon lloc, la decisió d'extreure hemocultius va estar subjecta d'acord amb els protocols locals i la decisió clínica del metge responsable de cada malalt. Malgrat que no en tots els pacients que van desenvolupar PN es van extreure hemocultius, en el present anàlisi en dos de cada tres pacients sí que se'n van obtenir. Existeixen diferències entre els diferents centres participants, però tots els tipus d'UCI hi són representades sense que s'observin diferències estadístiques entre els episodis de bacterièmia. Som conscients que una cohort aparellada seria més poderosa per identificar factors de risc independents associats amb episodis de bacterièmia. Però la nostra anàlisi va incloure en un model de regressió logística, totes les variables identificades en l'anàlisi

univariada i ajustada per la gravetat de la malaltia. Tot i que el potencial desconeixement dels factors de confusió hi poden estar presents, el nostre model presenta una adequada bondat d'ajust.

7.2.- Discussió segon article

El segon estudi mostra l'anàlisi secundari dels pacients traumàtics que pateixen PAV, i s'observa que la PAV és una complicació freqüent en els pacients traumàtics, però que el pronòstic és millor en comparació amb altres pacients crítics. Aquest millor pronòstic es manté inclús després de controlar per possibles factors de confusió. Els pacients traumàtics que desenvolupen PAV tenen diferents característiques demogràfiques i microbiològiques que cal tenir en compte en el maneig d'aquesta complicació infecciosa.

L'alta incidència de PAV en pacients traumàtics ha estat prèviament recollida per altres investigadors. Els estudis que han avaluat l'impacte de la mortalitat en pacients traumàtics han aportat resultats contradictoris [41,45,46]. Altres estudis s'han centrat exclusivament en pacients amb TCE. Així, en un estudi cas-control, la PAV no es va associar amb un augment significatiu de la mortalitat en pacients amb TCE greu, fins i tot quan l'anàlisi es va restringir als episodis causats per patògens MR [78]. Pel contrari, un altre estudi mostra que la incidència de PAV causada per agents patògens d'alt risc augmentava la mortalitat en pacients amb TCE [79]. La PAV no va augmentar la mortalitat en una població seleccionada de pacients politraumatitzats amb TCE que van rebre descontaminació digestiva selectiva [80]. Tot i que els estudis que avaluen l'impacte de la mortalitat en el pacient traumàtic han llançat resultats contradictoris, aquests estudis van concloure que la PAV en el pacient traumàtic allarga l'estada a la UCI i la durada de la VM [41,42], però altres estudis també mostren que l'estada a UCI en els pacients traumàtics és menor en comparació amb els pacients quirúrgics [81]. D'acord amb altres investigadors, en el nostre estudi els pacients no traumàtics tenen una mortalitat més alta que els pacients amb traumatismes. No obstant

això, els pacients que sobreviuen a l'episodi de PAV van mostrar una durada similar en els dies de VM i en els dies d'estada a UCI.

Les diferències en la mortalitat poden ser explicades per altres raons que la PAV. Així, les diferències en el tipus de població o en els patògens causants de la PAV apareixen com les explicacions més plausibles. No és sorprenent en la nostra sèrie, que els pacients traumàtics siguin més joves, amb una menor puntuació de SAPS II *score* a l'ingrés i menys comorbiditats que els pacients no traumàtics. D'altra banda, la gravetat de la malaltia avaluada pel SOFA *score* va ser significativament menor en els pacients traumàtics que en els pacients no traumàtics. Cal tenir en compte que la puntuació del SOFA *score* en el moment del diagnòstic ha estat identificat com un predictor independent de mortalitat [30,82]. És important destacar que, després de controlar per aquestes variables, la PAV en el pacient traumàtic s'associa amb una menor mortalitat en comparació amb altres pacients de la UCI que van desenvolupar PAV. Aquesta conclusió coincideix amb un recent estudi realitzat en una única UCI quirúrgica [81]. Un altre estudi mostra que la PAV augmentava el risc de mortalitat en pacients crítics no traumàtics però no en pacients traumàtics [82].

En el nostre estudi la taxa de tractament antibiòtic inicial apropiat va ser similar en ambdós grups. La taxa de bacterièmia secundària a PAV va ser major en els pacients no traumàtics que en els traumàtics. La bacterièmia pot estar associada amb un augment de la mortalitat en pacients crítics amb PAV [24], encara que aquesta qüestió no s'ha avaluat exclusivament en pacients traumàtics.

Malgrat els últims estudis multicèntrics [32,33] existeix encara una gran controvèrsia sobre el mètode òptim de diagnòstic de la PAV. El tractament adequat de la PAV s'ha de basar en un diagnòstic precís, que es pot fer mitjançant l'examen microbiològic de les mostres obtingudes de les vies respiratòries. En els pacients

traumàtics, el diagnòstic clínic de PAV basat en els criteris de la *National Nosocomial Infections Surveillance*, comparat amb l'ús dels mètodes de cultiu invasiu obtingut per RBA, sembla ser útil per a fins de *benchmarking*, però no sembla ser fiable en el diagnòstic de la PAV a la capçalera del malalt, el que porta a un infratractament en una proporció significativa de pacients [83]. D'altra banda, l'ús rutinari del RBA per al diagnòstic de la PAV en una unitat amb pacients traumàtics i gran cremats no va generar un impacte en l'*outcome* [84]. En la nostra sèrie, l'AT quantitatiu fou més freqüentment utilitzat en els pacients traumàtics que en els pacients no traumàtics. Hi ha una gran variabilitat en la pràctica dels mètodes diagnòstics entre les UCIs europees, així com en un estudi semblant realitzat en UCIs d' Austràlia i Nova Zelanda sense gran impacte en l'*outcome* dels pacients [10]. La diversitat en els procediments diagnòstics pot reflectir la diferència en els recursos hospitalaris, però és poc probable que pugui explicar els diferents patrons microbiològics i una menor mortalitat en els pacients traumàtics.

Les característiques demogràfiques i microbiològiques també tenen algunes particularitats interessants en els pacients traumàtics. Es creu que la majoria dels episodis de PAV en pacients amb traumatismes són per falta d'agents patògens resistents a múltiples antibiòtics, principalment SARM, *H. influenzae* o *S. pneumoniae*. En un recent estudi realitzat en una sola UCI [37], el SARM es va aïllar en el 10% dels episodis de PAV precoç. En la nostra sèrie, el patogen més prevalent en pacients traumàtics que van desenvolupar PAV tardana va ser *A. baumannii*, mentre que en els pacients no traumàtics, *A.baumannii* va ser el tercer patogen darrere de *S. aureus* i *P. aeruginosa*. Els nostres resultats confirmen que el trauma influeix en la prevalença dels microorganismes implicats en l'etiologia de la PAV. Els patògens potencialment resistents a múltiples antibiòtics amb PAV precoç van ser aïllats tant en pacients

traumàtics com en els no traumàtics. No obstant això, com era d'esperar, la microbiologia va canviant amb el temps tant en els pacients traumàtics com els no traumàtics cap a un augment de la proporció de microorganismes MR. Aquestes troballes reforcen el fet que, quan es prescriu de manera empírica la teràpia antibiòtica s'ha de tenir en compte que el pacient és traumàtic. Però el més important és que els metges han de ser conscients de la seva pròpia epidemiologia local, que clarament pot diferir entre les diferents UCIs [56]. Curiosament, *Acinetobacter spp* va ser més freqüentment aïllat en una unitat de pacients traumàtics que en la unitat de pacients mèdics o quirúrgics, cosa que s'ha demostrat en un estudi ja que la microbiologia pot ser significativament diferent en les tres unitats d'un mateix hospital [85].

Aquest anàlisi secundari té diverses limitacions potencials que han de ser esmentades. En primer lloc, no hi ha registrat cap *score* específic del pacient traumàtic. En segon lloc, el temps transcorregut des de la sospita de la PAV i l'inici del tractament antibiòtic tampoc va ser registrat. Aquest és un factor clau que influeix en els resultats dels pacients amb PAV [86]. No obstant això, tenint en compte altres variables importants que es van incloure en l'anàlisi de la regressió logística, la PAV en el pacient traumàtic s'associa a una mortalitat significativament menor. En tercer lloc, el diagnòstic de la PAV va ser clínic. Per tant, la inclusió de pacients sense pneumònia atribuïbles a la predisposició de l'observador no es pot descartar del tot. De fet, la majoria de les definicions utilitzades en l'estudi es van basar en les recomanacions de les últimes guies de l'ATS / IDSA [2]. Aquest enfoc està més aprop de la realitat clínica en el diagnòstic de pneumònia que criteris més estrictes considerats en general en la majoria dels estudis clínics.

8.- CONCLUSIONS

8.1.- Conclusions primer article

1.- En total, el 14,6% dels episodis de PN a les UCIs europees són bacterièmiques.

2.- Els principals patògens aïllats en els hemocultius dels pacients que desenvolupen PNB són SARM i *A. baumannii*.

3.- La bacterièmia s'associa de forma independent amb una mortalitat més alta en els pacients amb PN.

4.- Els episodis de PNB són més freqüents en els pacients mèdics, amb l'etiologia de la PN per SARM i *A. baumannii* i els que tenen una VM més prolongada.

8.2.- Conclusions segon article

1.- La PAV s'associa a una menor mortalitat en els pacients traumàtics que en els pacients no traumàtics, tot i que la durada de la VM i els dies d'estada a UCI van ser similars en ambdós grups.

2.- Es confirma que el pacient traumàtic influeix en la prevalença dels microorganismes implicats en l'etiologia de la PAV.

3.- S'ha de tenir en compte la categoria diagnòstica, pacient traumàtic, en el moment de prescriure de manera empírica la teràpia antibiòtica, tenint també present l'epidemiologia local ja que clarament pot diferir entre les diferents UCIs.

4.- L'AT quantitatiu va ser la tècnica diagnòstica més freqüentment utilitzada en els pacients traumàtics en comparació amb els no traumàtics, essent poc probable que pugui explicar els diferents patrons microbiològics i una menor mortalitat en els pacients traumàtics.

9.- IMPLICACIONS CLÍNiques:

Els resultats dels nostres estudis comporten les següents implicacions i aplicacions clíniques:

- Com es mostra en el nostre estudi la bacterièmia és un factor de risc independent associat a un augment de la mortalitat en els pacients intubats amb PN. Per tant, el reconeixement dels factors de risc és rellevant per a una bona pràctica clínica.

- Les nostres troballes recolzen la necessitat de realitzar hemocultius en pacients hospitalitzats amb PN.

- L'epidemiologia de la PAV en els pacients traumàtics presenta particularitats que han de ser considerades en el seu maneig.

- Donada l'alta incidència de PAV en els pacients traumàtics, diferents estratègies de prevenció haurien d'estar dirigides per disminuir la seva incidència.

10.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, *et al.* The prevalence of nosocomial pneumonia in intensive care units in Europe: results of the European Prevalence on Infection in Intensive Care Unit (EPIC study). *JAMA* 1995; 274: 639-644.
- 2.- 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(4): 388-416.
- 3.- Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 867–903.
- 4.- Celis R, Torres A, Gatell JM, *et al.* Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk factors and prognosis. *Chest* 1988; 93: 318–324.
- 5.- Torres A, Aznar R, Gatell JM, *et al.* Incidence, risk, and prognosis factors of pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 523–528.
- 6.- Sandiumenge A, Diaz E, Rodriguez A, Vidaur L, Canadell L, Olona M, Rue M, Rello J. Impact of diversity of antibiotic use on the development of antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57(6): 1197-1204.
- 7.- Stevens RM, Teres D, Skillman JJ, Feingold DS. Pneumonia in an intensive care unit. *Arch Intern Med* 1974; 134: 106–111.
- 8.- American Thoracic Society: Guidelines for the management of adults with community acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730–1754.
- 9.- Torres A, Serra-Batlles J, Ferrer A. Severe community-acquired pneumonia: epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 312–318.

- 10.- Boots RJ, Lipman J, Bellomo R, *et al.* The spectrum of practice in the diagnosis and management of pneumonia in patients requiring mechanical ventilation. Australian and New Zealand Practice in Intensive Care (ANZPIC II). *Anaesth Intensive Care* 2005; 33: 87–100.
- 11.- Boots RJ, Lipman J, Bellomo R, *et al.* Disease risk and mortality prediction in intensive care patients with pneumonia. Australian and New Zealand Practice in Intensive Care (ANZPIC II). *Anaesth Intensive Care* 2005; 33: 101–111.
- 12.- Boots RJ, Lipman J, Bellomo R, *et al.* Predictors of physician confidence to diagnose pneumonia and determine illness severity in ventilated patients. Australian and New Zealand practice in intensive care (ANZPIC II). *Anaesth Intensive Care* 2005; 33: 112–119.
- 13.- Bonten MJ, Gaillard CA, Wouters E, van Tiel FH, Stobberingh EE, van der Geest S. Problems in diagnosing nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients; a review. *Crit Care Med* 1994; 22: 1683-1691.
- 14.- Kerdudou S, Laschke MW, Sinha B, Preissner KT, Menger MD, Hermann M. Fibronectin binding proteins contribute to the adherence of *Staphylococcus aureus* to intact endothelium in vivo. *Thromb Haemost* 2006; 96: 183-189.
- 15.- Vallès J, León C, Alvarez-Lerma F. Nosocomial bacteremia in critically ill patients: a multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 387-395.
- 16.- Rello J, Ricart M, Mirelis B, Quintana E, Gurgui M, Net A, Prats G. Nosocomial bacteremia in a medical-surgical intensive care unit: epidemiologic characteristics and factors influencing mortality in 111 episodes. *Intensive Care Med* 1994; 20: 94-98.

- 17.- Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1994; 271: 1598-1601.
- 18.- Edgeworth JD, Treacher DF, Eykyn SJ. A 25-year study of nosocomial bacteremia in an adult intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27: 1421-1428.
- 19.- Rello J, Mirelis B, Alonso C, Prats G. Lack of usefulness of blood cultures to diagnose ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 1991; 4: 1020-1029.
- 20.- Rello J, Gallego M, Mariscal D, Soñora R, Valles J. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 196-200.
- 21.- Luna CM, Videla A, Mattera J, Vay C, Famiglietti A, Vujacich P, Niederman MS. Blood cultures have limited value in predicting severity of illness and as a diagnostic tool in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1999; 116: 1075-1084.
- 22.- Taylor GD, Buchanan-Chell M, Kirkland T, McKenzie M, Wiens R: Bacteremic nosocomial pneumonia. A 7-year experience in one institution. *Chest* 1995; 108: 786-788.
- 23.- Bryan CS, Reynolds KL. Bacteremic nosocomial pneumonia. Analysis of 172 episodes from a single metropolitan area. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 668-671.
- 24.- Agbaht K, Diaz E, Muñoz E, Lisboa T, Gomez F, Depuydt PO, Blot SI, Rello J. Bacteremia in patients with ventilator-associated pneumonia is associated with increased mortality: a study comparing bacteremic vs. nonbacteremic ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2007; 35: 2064-2070.

- 25.- Depuydt PO, Blot SI, Benoit DD, *et al.* Antimicrobial resistance in nosocomial bloodstream infection associated with pneumonia and the value of systematic surveillance cultures in an adult intensive care unit. *Crit Care Med* 2006; 34: 653–659.
- 26.- DeRyke CA, Lodise TP Jr, Rybak MJ, McKinnon PS. Epidemiology, treatment, and outcomes of nosocomial bacteremic *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Chest* 2005; 128: 1414-1422.
- 27.- Gonzalez C, Rubio M, Romero-Vivas J, González M, Picazo JJ. *Staphylococcus aureus* bacteremic pneumonia: differences between community and nosocomial acquisition. *Int J Infect Dis* 2003; 7: 102-108.
- 28.- Mannick JA, Rodrick ML, Lederer JA. The immunologic response to injury. *J Am Coll Surg* 2001; 193: 237–244.
- 29.- Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1998; 113: 412– 420.
- 30.- Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Fernández-Hinojosa E, *et al.* *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings. *Intensive Care Med* 2005; 31: 649–655.
- 31.- Mueller EW, Hanes SD, Croce MA, *et al.* Effect from multiple episodes of inadequate empiric antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia on morbidity and mortality among critically ill trauma patients. *J Trauma* 2005; 58: 94 –101.
- 32.- 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– 630.

- 33.- Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2619–2630.
- 34.- Ewig S, Torres A, El-Ebiary, Fabregas N, Hernández C, González J, Nicolás JM, Soto L. Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury: incidence, risk factors, and association with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 188-198.
- 35.- Sirvent J, Torres A, Vidaur L, Armengol J, de Batle J, Bonet A. Tracheal colonisation within 24h of intubation in patients with head trauma: risk factor for developing early-onset ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1369–1372.
- 36.- Brochard R, Albaladejo P, Brezac A, Geffroy P, Seince F, Morris W, Branger C, Marty J. Early-onset pneumonia: risk factors and consequences in head trauma patients. *Anesthesiology* 2004; 100: 234–239.
- 37.- Agbaht K, Lisboa T, Pobo A, Rodríguez A, Sandiumenge A, Díaz E, Rello J. Management of ventilador-associated pneumonia in a multidisciplinary intensive care unit: does trauma patients make a difference ? *Intensive Care Med* 2007; 33: 1387-1395.
- 38.- Sloane C, Vilke GM, Chan TC, Hayden SR, Hoyt DB, Rosen B. Rapid sequence intubation in the field versus hospital in trauma patients. *J Emerg Med* 2000; 19: 259-264.
- 39.- Rello J, Auxina V, Castella J, Net A, Prats G. Nosocomial respiratory tract infections in multiple trauma patients: influence of level of consciousness with implication for therapy. *Chest* 1992; 102: 1562–1565.

- 40.- Rello J, Díaz E, Roque M, Vallès J. Risk factors for developing pneumonia within 48 h of intubation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1742-1746.
- 41.- Cavalcanti M, Ferrer M, Ferrer R, Morforte R, Garnacho A, Torres A. Risk and prognosis factors of ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *Crit Care Med* 2006; 34: 1067-1072.
- 42.- Tejada A, Bello S, Chacón E, Muñoz J, Villuendas MC, Figueras P, Suarez FJ, Hernández A. Risk factors for nosocomial pneumonia in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001; 29: 304-309.
- 43.- Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, *et al.* Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998; 129: 433– 440.
- 44.- Rello J, Ollendorf DA, Oster G, *et al.* Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002; 122: 2115–2121.
- 45.- Baker AM, Meredith JW, Haponik EF. Pneumonia in intubated trauma patients. Microbiology and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 343–349.
- 46.- Magnotti LJ, Croce MA, Fabian TC. Is ventilator-associated pneumonia in trauma patients an epiphenomenon or a cause of death? *Surg Infect (Larchmt)* 2004; 5: 237–242.
- 47.- Koulenti D, Lisboa T, Brun-Buisson C, Krueger W, Macor A, Sole-Violan J, Diaz E, Topeli A, DeWaele J, Carneiro A, Martin-Loeches I, Armaganidis A, Rello J, 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; 37: 2360-2368.

- 48.- Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, Brett EM, Cobin RH, Handelsman Y. AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. *Endocr Pract* 2007; 13 Suppl 1:1-68.
- 49.- Clinical practice guidelines on shared decision-making in the appropriate initiation of and withdrawal from dialysis. Renal Physicians Association / American Society of Nephrology Working Group. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 2-36.
- 50.- Gold PM. The 2007 GOLD Guidelines: A Comprehensive Care Framework. *Respir Care* 2009; 54: 1040-1104.
- 51.- Pfister R, Schneider CA. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: application of natriuretic peptides. *Eur Heart J* 2009; 30: 382-393.
- 52.- Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *J Clin Pathol* 1978; 31: 395-414.
- 53.- Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicentre study. *JAMA* 1993; 270: 2957-2963.
- 54.- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-874.
- 55.- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-

Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707-710.

56.- Rello J, Sa-Borges M, Correa H, Leal SR, Baraibar J. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 608-613.

57.- Wunderink R, Niederman M, Kollef M, Shorr A, Kunkel M, Baruch A, McGee W, Reisman A, Chastre J. Linezolid in *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* Nosocomial Pneumonia: A Randomized, Controlled Study. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 621-629.

58.- Schultz MJ, Millo J, Levi M, Hack CE, Weverling GJ, Garrard CS, van der Poll T. Local activation of coagulation and inhibition of fibrinolysis in the lung during ventilator associated pneumonia. *Thorax* 2004; 59: 130-135.

59.- Menzies BE. The role of fibronectin binding proteins in the pathogenesis of *Staphylococcus aureus* infections. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 225-229.

60.- Cheung AL, Krishnan M, Jaffe EA, Fischetti VA. Fibrinogen acts as a bridging molecule in the adherence of *Staphylococcus aureus* to cultured human endothelial cells. *J Clin Invest* 1991; 87: 2236-2245.

61.- Shinbori T, Walczak H, Krammer PH. Activated T killer cells induce apoptosis in lung epithelial cells and the release of pro-inflammatory cytokine TNF- α . *Eur J Immunol* 2004; 34: 1762-1770.

62.- Bachert C, Gevaert P, Zhang N, van Zele T, Perez-Novo C. Role of staphylococcal superantigens in airway disease. *Chem Immunol Allergy* 2007; 93: 214-236.

- 63.- Schubert S, Schwertz S, Weyrich AS, Franks ZG, Linderman S, et al. *Staphylococcus aureus* α -Toxin Triggers the Synthesis of B-Cell Lymphoma 3 by Human Platelets. *Toxins* 2011; 3: 120-133.
- 64.- Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993; 94: 281-288.
- 65.- Cisneros JM, Rodríguez-Baño J. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 687-693.
- 66.- Rodríguez-Baño J, Martí S, Soto S, Fernández-Cuenca F, Cisneros JM, Pachón J, Pascual A, Martínez-Martínez L, McQueary C, Actis LA, Vila J, Spanish Group for the Study of Nosocomial Infections (GEIH). Biofilm formation in *Acinetobacter baumannii*: associated features and clinical implications. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 276-278.
- 67.- Garnacho J, Sole-Violan J, Sa-Borges M, Diaz E, Rello J. Clinical impact of pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients: a matched cohort study. *Crit Care Med* 2003; 31: 2478-2482.
- 68.- Wareham D, Bean D, Khanna P, Hennessy EM, Krahe D, Ely A, Millar M. Bloodstream infection due to *Acinetobacter spp*: epidemiology, risk factors and impact if multi-drug resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 607-612.
- 69.- Robenshtok E, Paul M, Leibovici L, Fraser A, Pitlik S, Ostfeld I, Samra Z, Perez S, Lev B, Weinberger M. The significance of *Acinetobacter baumannii* bacteraemia

compared with *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia: risk factors and outcomes. *J Hosp Infect* 2006; 64: 282-287.

70.- Jamulitrat S, Arunpan P, Phainuphong P. Attributable mortality of imipenem-resistant nosocomial *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection. *J Med Assoc Thai* 2009; 92: 413-419.

71.- Trouillet J, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaut D, Dombret MC, Gibert C. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 531-539.

72.- Blot S, Depuyct P, Vandewoude K, De Bacquer D. Measuring the impact of multidrug resistance in nosocomial infection. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20: 391-396.

73.- Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Kollef MH. A comparative analysis of patients with early-onset vs late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. *Chest* 2000; 117: 1434-1442.

74.- Niederman MS. Impact of antibiotic resistance on clinical outcomes and the cost of care. *Crit Care Med* 2001, 29: N114-N120.

75.- Shorr AF, Tabak YP, Gupta V, Johannes RS, Liu LZ, Kollef MH. Morbidity and cost burden of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in early onset ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2006; 10: R97.

76.- Bodí M, Ardanuy C, Rello J. Impact of Gram-positive resistance on outcome of nosocomial pneumonia. *Crit Care Med* 2001; 29: N82-N86.

77.- Lisboa T, Díaz E, Sa-Borges M, Socias A, Sole-Violan J, Rodríguez A, Rello J. The ventilator-associated pneumonia PIRO score: a tool for predicting ICU mortality

and health-care resources use in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2008; 134: 1208-1216.

78.- Rincón-Ferrari MD, Flores-Cordero JM, Leal-Noval SR, *et al.* Impact of ventilator-associated pneumonia in patients with severe head injury. *J Trauma* 2004; 57: 1234 – 1240.

79.- Kallel H, Chelly H, Bahloul M, *et al.* The effect of ventilator-associated pneumonia on the prognosis of head trauma patients. *J Trauma* 2005; 59: 705–710.

80.- Leone M, Bourgoin A, Giuly E, *et al.* Influence on outcome of ventilator-associated pneumonia in multiple trauma patients with head trauma treated with selected digestive decontamination. *Crit Care Med* 2002; 30: 1741– 1746.

81.- Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, *et al.* The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1249 –1256.

82.- Hedrick TL, Smith RL, McElearney ST, *et al.* Differences in early and late-onset ventilator-associated pneumonia between surgical and trauma patients in a combined surgical or trauma intensive care unit. *J Trauma* 2008; 64: 714 –720.

83.- Miller PR, Johnson JC III, Karchmer T, *et al.* National nosocomial infection surveillance system: from benchmark to bedside in trauma patients. *J Trauma* 2006; 60: 98 –103.

84.- Wahl WL, Franklin GA, Brandt MM, *et al.* Does bronchoalveolar lavage enhance our ability to treat ventilator-associated pneumonia in a trauma burn intensive care unit? *J Trauma* 2003; 54: 633– 638.

85.- Namias N, Samiiian L, Nino D, *et al.* Incidence and susceptibility of pathogenic bacteria vary between intensive care units within a single hospital: implications for empiric antibiotic strategies. *J Trauma* 2000; 49: 638–645.

86.- Iregui M, Ward S, Sherman G, *et al.* Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2001; 122: 262–268.

11.- ABREVIATURES

ACCP / SCCM: *American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine*

AIS: *Abbreviated Injury Scale*

ANZPIC II: *Australian and New Zealand Practice in Intensive Care*

AT: aspirat traqueal

ATB: antibiòtic

ATS / IDSA: *American Thoracic Society / Infectious Diseases Society of America*

BGN: bacils gram negatius

CTP: catèter telescopat protegit

DE: desviació estàndard

ESICM: *European Society of Intensive Care Medicine*

GCS: *Glasgow Coma Score*

IC: interval de confiança

ICC: insuficiència cardíaca

IRC: insuficiència renal crònica

ISS: *Injury Severity Score*

MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica

MR: multiresistents

OR: *odds ratio*

PAAS: pneumònia associada a assistència hospitalària

PAH: pneumònia associada a hospitalització

PAV: pneumònia associada a ventilació mecànica

PC: pneumònia comunitària

PEEP: *Positive End Espiratory Pressure*

PN: pneumònia nosocomial

PNB: pneumònia nosocomial bacterièmica

PNNB: pneumònia nosocomial no bacterièmica

RBA: rentat broncoalveolar

RP: raspatllat protegit

SAPS: *Simplified Acute Physiology Score*

SARM: *Staphylococcus aureus* resistent a meticil.lina

SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticil.lina

SDRA: Síndrom del distrés respiratori agut

SOFA: *Sepsis-related Organ Failure*

TCE: traumatisme cranioencefàlic

UCI: Unitat de Cures Intensives

VM: ventilació mecànica

12.- ANNEXOS

12.1- Annex 1: Llista dels investigadors

Djilali Annane (Raymond Poincaré University Hospital, Garches, France), Rosario Amaya-Villar (Virgen de Rocio University Hospital, Seville, Spain), Apostolos Armaganidis (Attikon University Hospital, Athens, Greece), Stijn Blot (Ghent University Hospital, Ghent, Belgium), Christian Brun-Buisson (Henri-Mondor University Hospital, Paris, France), Antonio Carneiro (Santo Antonio Hospital, Porto, Portugal), Maria Deja (Charite University Hospital, Berlin, Germany), Jan DeWaele (Ghent University Hospital, Ghent, Belgium), Emili Díaz (Joan XIII University Hospital, Tarragona, Catalonia), George Dimopoulos (Attikon University Hospital and Sotiria Hospital, Athens, Greece), Silvano Cardellino (Cardinal Massaia Hospital, Asti, Italy), Jose Garnacho-Montero (Virgen de Rocio University Hospital, Seville, Spain), Mustafa Guven (Erciyes University Hospital, Kayseri, Turkey), Apostolos Komnos (Larisa Hospital, Larisa, Greece), Despona Koulenti (Attikon University Hospital, Athens, Greece and Rovira i Virgili University, Tarragona, Spain), Wolfgang Krueger (Tuebingen University Hospital, Tuebingen and Constance Hospital, Constance, Germany), Thiago Lisboa (Joan XIII University Hospital, Tarragona, Catalonia and CIBER Enfermedades Respiratorias), Antonio Macor (Amedeo di Savoia Hospital, Torino, Italy), Emilpaolo Manno (Maria Vittoria Hospital, Torino, Italy), Rafael Mañez (Bellvitge University Hospital, Barcelona, Catalonia), Brian Marsh (Mater Misericordiae University Hospital, Dublin, Ireland), Claude Martin (Nord University Hospital, Marseille, France), Ignacio Martin-Loeches (Mater Misericordiae University Hospital, Dublin, Ireland), Pavlos Myrianthefs (KAT Hospital, Athens, Greece), Marc Nauwynck (St Jan Hospital, Brugges, Belgium), Laurent Papazian (Sainte Marguerite University Hospital, Marseille, France), Christian Putensen (Bonn University Hospital,

Bonn, Germany), Bernard Regnier (Claude Bernard University Hospital, Paris, France), Jordi Rello (Joan XIII University Hospital, Tarragona, Catalonia), Jordi Sole-Violan (Dr Negrin University Hospital, Gran Canarias, Spain), Giuseppe Spina (Mauriziano Umberto I Hospital, Torino, Italy), Arzu Topeli (Hacettepe University Hospital, Ankara, Turkey), and Hermann Wrigge (Bonn University Hospital, Bonn, Germany).

12.2.- Annex 2: Model de full de recollida de dades

UNIT DATA (To be completed by co-investigator)

1. Hospital Name _____ 2. No. of ICU beds: ____ 3. No. of intermediate care beds: ____

4. ICU category (tick one): medico-surgical ____; surgical: ____; medical: ____; or specialised (specify): _____

Diagnostic investigations for pneumonia performed in your ICU/hospital

Procedure	If not or rarely performed, reason why (tick box-several possible)							
	Expertise in your ICU (e)	Proven Benefit (a)	Procedure Performed (e)	Not available in hospital	Not Useful /reliable	Invasive/ess/risks	Too Complex	Too Expensive
Non-invasive techniques								
Expectorated Sputum (collected prior to intubation)								
Qualitative Tracheal Aspirate								
Quantitative Tracheal Aspirate								
Protected Telescoping Catheter								
Invasive techniques								
Bronchoscopy								
Bronchoalveolar lavage								
Protected Telescoping Catheter								
PSS								
Open Lung Biopsy								
Transbronchial Lung Biopsy								
Pleural Fluid culture								
Microbiological techniques								
Quantitative Bacterial Cultures								
Cytology on BAL fluid								
Bacterial/Mycoplasma DFA								
Viral Direct Fluorescent Antibody								
Serology on Serum								
Urine Ag tests (Legionella, Sfr.pneumoniae)								

(a) None (or never): 0; low or rare (<20%): 1; moderate (20-40%): 2; medium or often (40-60%): 3; high or very often (>60%):4; don't know: 5

If you use quantitative cultures for LRT specimens, which cut-off do you accept as associated with pneumonia for the following?

QTA: 10 e __; BAL: 10e __; PSB: 10e __; PTC: 10e __; Other specimen: _____

Do you consider lowering this cut-off in patients on antibiotics? (circle) Yes / No; comment (optional):

Suspected Pneumonia Episode 1 (Can Include Community- or Hospital- Acquired Pneumonia on ICU Admission)

Date of onset ___/___/___ (date of clinical suspicion for this episode)

1.1 Reason to Suspect Pneumonia:

(tick appropriate boxes-more than one possible)

- Clinical Signs of Consolidation
- Worsening Gas Exchange
- Purulent or changing character of sputum/tracheal aspirate
- New rise in core body temperature > 1°C or > 38.3 °C
- Hypothermia (T<36 °C)
- Pleural Effusion
- New or worsening CXR infiltrate or consolidation
- Peribronchial CXR infiltrate Only
- CXR cavitation of infiltrate (not non infective cause)
- > 25% increase in circulating leucocytes or > 10 X 10⁹/l
- > 10% immature WBC
- Neutropenia < 1 X 10⁹/l
- Histological demonstration of pneumonia or necrosis

1.2 Severity of Infection on day of suspicion: (tick appropriate box)

- SOFA score: ___
- Sepsis
 - Severe sepsis
 - Septic shock

1.3 SAPS II SCORE at pneumonia onset (only for VAP episode)

Score on the Day before pneumonia clinical diagnosis: ___

Score on the Day of pneumonia clinical diagnosis: ___

1.4 Infection Acquired in: (Tick one only)

- Community
- Hospital
- ICU

1.5 Degree of Confidence in Clinical Diagnosis of Pneumonia: (Tick one only)

- 1. High > 50 % likelihood
- 2. Medium > 20-50% likelihood of pneumonia
- 3. Low < 20 % likelihood of pneumonia

1.6 Other Infection Clinically Suspected or ongoing (specify site/microbiology): _____

1.7 Diagnostic Investigations Performed for this Episode:

Circle the appropriate response for each procedure and the reason for the procedure being or not being performed for this episode of suspected pneumonia- INFORMATION TO BE COLLECTED FROM INTENSIVIST RESPONSIBLE FOR PATIENT WHEN PNEUMONIA OCCURRED

Procedure	Procedure Performed	Date/Time performed (eg 1/11/05-13:00)	Result**	Micro-organism***	If not performed in this patient, why (tick appropriate box - several possible)?		
					Unavailable	Not Indicated	Contra-Indicated
Non-invasive LRTI specimens		-					
Expectorated Sputum (collected prior to intubation)		-					
Qualitative Tracheal Aspirate		-					
Quantitative Tracheal Aspirate		-					
Protected Telescoping Catheter		-					
Invasive LRTI specimens							
Bronchoscopy		-					
Bronchoalveolar lavage		-					
Protected Telescoping Catheter		-					
PSB		-					
Open Lung Biopsy		-					
Transbronchial Lung Biopsy		-					
Pleural Fluid culture		-					
Microbiological techniques							
Quantitative Bacterial Cultures		-					
Cytology on BAL fluid		-					
Bacterial/Mycoplasma DFA		-					
Viral Direct Fluorescent Antibody		-					
Blood Culture		-					
Serology on Serum		-					
Urine Ag test for Legionella		-					
Urine Ag test for pneumococcus		-					
Other, specify:		-					
Other, specify:		-					

* Mark 0 if not performed; 1 if performed *Result: 0 if performed and negative; list all positive results in consecutive number for all specimens (1, 2, 3, etc for each microorganism identified)

***Microorganisms: Please refer to coded list

Suspected Pneumonia Episode 2

Date of onset ___/___/___ (date of clinical suspicion for this episode)

2.1 Reason to Suspect Pneumonia:
(tick appropriate boxes-more than one possible)

- Clinical Signs of Consolidation
- Worsening Gas Exchange
- Purulent or changing character of sputum/tracheal aspirate
- New rise in core body temperature > 1°C or > 38.3 °C
- Hypothermia (T<36 °C)
- Pleural Effusion
- New or worsening CXR infiltrate or consolidation
- Peribronchial CXR Infiltrate Only
- CXR cavitation of infiltrate (not non infective cause)
- > 25% increase in circulating leucocytes or > 10 X 10⁹/l
- > 10% immature WBC
- Neutropenia < 1 X 10⁹/l
- Histological demonstration of pneumonia or necrosis

2.2 Severity of Infection: (tick appropriate box-one per column only)

SOFA score: ___

Sepsis	<input type="checkbox"/>
Severe sepsis	<input type="checkbox"/>
Septic shock	<input type="checkbox"/>

2.3 SAPS II SCORE at pneumonia onset

Score on the **Day before** pneumonia clinical diagnosis: _____
 Score on the **Day of** pneumonia clinical diagnosis: _____

2.4 Infection Acquired in: (Tick one only)

Community	<input type="checkbox"/>
Hospital	<input type="checkbox"/>
ICU	<input type="checkbox"/>

2.5 Degree of Confidence in Clinical Diagnosis of Pneumonia: (Tick one only)

1. High > 50 % likelihood
2. Medium > 20-50% likelihood of pneumonia
3. Low < 20 % likelihood of pneumonia

2.6 Concurrent infection suspected or documented (specify site/microbiology): _____

2.7 Diagnostic Investigations Performed for this Episode:

Circle the appropriate response for each procedure and the reason for the procedure being or not being performed for this episode of suspected pneumonia- INFORMATION TO BE COLLECTED FROM INTENSIVIST RESPONSIBLE FOR PATIENT WHEN PNEUMONIA OCCURRED

Procedure	Procedure Performed	Date/Time performed (eg 1/11/05-13:00)	Result**	Micro-organism***	If not performed in this patient, why (tick appropriate box - several possible)?		
					Unavailable	Not indicated	Contra-indicated
Non-invasive techniques		-					
Expectorated Sputum (collected prior to intubation)		-					
Qualitative Tracheal Aspirate		-					
Quantitative Tracheal Aspirate		-					
Protected Telescoping Catheter		-					
Invasive techniques							
Bronchoscopy		-					
Bronchoalveolar lavage		-					
Protected Telescoping Catheter		-					
PSB		-					
Open Lung Biopsy		-					
Transbronchial Lung Biopsy		-					
Pleural Fluid culture		-					
Microbiological techniques							
Quantitative Bacterial Cultures		-					
Cytology on BAL fluid		-					
Bacterial/Mycoplasma DFA		-					
Viral Direct Fluorescent Antibody		-					
Blood Culture							
Serology on Serum							
Urine Ag test for Legionella		-					
Urine Ag test for pneumococcus							
Other, specify:							
Other, specify:							

* Mark 0 if not performed; 1 if performed *Result: 0 if performed and negative; list all positive results in consecutive number for all specimens (1, 2, 3, etc for each microorganism identified)

**Microorganisms: Please refer to coded list

Suspected Pneumonia Episode 3

Date of onset ___/___/___ (date of clinical suspicion for this episode)

3.1 Reason to Suspect Pneumonia:
(tick appropriate boxes-more than one possible)

- Clinical Signs of Consolidation
- Worsening Gas Exchange
- Purulent or changing character of tracheal aspirate
- New rise in core body temperature > 1°C or > 38.3 °C
- Hypothermia (T<36 °C)
- Pleural Effusion
- New or worsening CXR infiltrate or consolidation
- Peribronchial CXR Infiltrate Only
- CXR cavitation of infiltrate (not non infective cause)
- > 25% increase in circulating leucocytes or > 10 X 10⁹/l
- > 10% immature WBC
- Neutropenia < 1 X 10⁹/l
- Histological demonstration of pneumonia or necrosis

3.2 Severity of Infection: (tick appropriate box-one per column only)

- SOFA score: ___
- Sepsis
 - Severe sepsis
 - Septic shock

3.3 SAPS II SCORE at pneumonia onset

Score on the day before pneumonia clinical diagnosis: ___

Score on the day of pneumonia clinical diagnosis: ___

3.4 Infection Acquired in: (Tick one only)

- Community
- Hospital
- ICU

3.5 Degree of Confidence in Clinical Diagnosis of Pneumonia: (Tick one only)

- 1. High > 50 % likelihood
- 2. Medium > 20-50% likelihood of pneumonia
- 3. Low < 20 % likelihood of pneumonia

3.6 Concurrent infection suspected or documented (specify site/microbiology): _____

3.7 Diagnostic Investigations Performed for this Episode:

Circle the appropriate response for each procedure and the reason for the procedure being or not being performed for this episode of suspected pneumonia - INFORMATION TO BE COLLECTED FROM INTENSIVIST RESPONSIBLE FOR PATIENT WHEN PNEUMONIA OCCURRED

Procedure	Procedure Performed	Date/Time performed (eg 1/11/05-13:00)	Result**	Micro-organism***	If not performed in this patient, why (tick appropriate box - several possible)?		
					Unavailable	Not Indicated	Contra-Indicated
Non-invasive techniques		-					
Expectorated Sputum (collected prior to intubation)		-					
Qualitative Tracheal Aspirate		-					
Quantitative Tracheal Aspirate		-					
Protected Telescoping Catheter		-					
Invasive techniques							
Bronchoscopy		-					
Bronchoalveolar lavage		-					
Protected Telescoping Catheter		-					
PSB		-					
Open Lung Biopsy		-					
Transbronchial Lung Biopsy		-					
Pleural Fluid culture		-					
Microbiological techniques							
Quantitative Bacterial Cultures		-					
Cytology on BAL fluid		-					
Bacterial/Mycoplasma DFA		-					
Viral Direct Fluorescent Antibody		-					
Blood Culture							
Serology on Serum		-					
Urine Ag test for Legionella							
Urine Ag test for pneumococcus							
Other, specify:							
Other, specify:							

* Mark 0 if not performed; 1 if performed *Result: 0 if performed and negative; list all positive results in consecutive number for all specimens (1, 2, 3, etc for each microorganism identified)

**Microorganisms: Please refer to coded list

