



Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología, y Medicina Preventiva
Programa de doctorado de Pediatría, Obstetricia y Ginecología RD99/2011

INFECCIONES RESPIRATORIAS EN NIÑOS SOMETIDOS A VENTILACIÓN MECÁNICA

Tesis presentada por

Yolanda Peña López

para optar al grado de doctora

Directores:

Jordi Rello Condomines, Magda Campins Martí y Antonio Carrascosa Lezcano

Barcelona, 22 de marzo de 2018

Jordi Rello Condomines, Director del grupo de investigación de Recerca Clínica/Innovació en la Pneumònia i Sèpsia del Instituto de Investigación Vall d'Hebron, Profesor Titular de Medicina de la Universitat Rovira i Virgili (1999-2010) y la Universitat Autònoma de Barcelona (2010-2016).

Magda Campins Martí, Profesora Asociada de la Universitat Autònoma de Barcelona y Jefe del Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología del Hospital Universitario Vall d'Hebron. Coordinadora del Grupo de Investigación en Epidemiología y Salud Pública del Instituto de Investigación Vall d'Hebron.

Antonio Carrascosa Lezcano, Catedrático de Pediatría de la Universitat Autònoma de Barcelona, Director del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Universitat Autònoma de Barcelona, Director del Grupo de Investigación Crecimiento y Desarrollo del Instituto de Investigación Vall d'Hebron, Investigador Principal de CIBER de Enfermedades Raras del Instituto Salud Carlos III. Jefe del Servicio de Pediatría del Hospital Vall d'Hebron (1988-2014).

CERTIFICAN:

Que la presente memoria **“Infecciones respiratorias en niños sometidos a ventilación mecánica”** elaborada por **Yolanda Peña López** ha sido realizada bajo su dirección y cumple los requisitos para ser presentada como tesis doctoral por compendio de publicaciones de acuerdo con la Normativa de Doctorado de la Universitat Autònoma de Barcelona aplicable a estudios universitarios regulados en conformidad con el Real Decreto 99/2011. Consta de dos artículos originales que fueron aprobados el 1 de diciembre de 2017 por la Comisión del Programa de Doctorado de Pediatría, Obstetricia y Ginecología, Departamento de Pediatría, Obstetricia, Ginecología y Medicina Preventiva.

Barcelona, 22 de marzo de 2018



Fdo. Dr. J. Rello



Fdo. Dra. M. Campins



Fdo. Dr. A. Carrascosa

*A Pau y Aleix,
por iluminar mi vida*

*A mis padres,
por su ayuda y apoyo incondicional en todo, sois mi ejemplo a seguir*

*A mi hermana,
deseando que este año compartamos lectura de tesis y nuevos proyectos*

*“Lo que no se define no se puede medir.
Lo que no se mide, no se puede mejorar.”*

William Thomson Kelvin (1824-1907)

*“Y cuando menos te lo esperas... todo llega.
El secreto no es correr detrás de las mariposas,
sino cuidar el jardín para que ellas vengan a ti.”*

Anónimo

RESUMEN/RESUM/ABSTRACT

En los últimos años el uso de paquetes de medidas (*bundle*) dirigidos al control de infecciones nosocomiales han demostrado su eficacia, entre ellas sobre la tasa de neumonía asociada a ventilación mecánica (VAP), proponiéndose tasas de VAP cero como indicador de calidad. La falta de una definición *gold standard* de VAP y la emergencia de traqueobronquitis asociada a ventilación mecánica (VAT) como causa independiente de morbilidad, lo han rebatido. En las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP), la VAT constituye la primera causa de infección nosocomial y de consumo antibiótico. No se ha descrito el efecto de estas medidas simultáneamente sobre VAP/VAT ni en pacientes traqueostomizados. La dificultad en la clasificación de las infecciones asociadas al ventilador podría explicar la discrepancia observada entre la disminución de las tasas de VAP y el consumo antibiótico. En el 2013 los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) propusieron un cambio en las definiciones (ventilator-associated events –VAE-) centrándose en la hipoxemia y eliminando ítems subjetivos. La VAT continúa siendo omitida en los estudios sobre la correlación clínica de VAE. Además, la mayoría de niños toleran mejor las complicaciones relacionadas con la ventilación respecto a los adultos. **Hipótesis:** 1-. La VAT y la VAP constituyen dos entidades diferentes, con un comportamiento diferente al paquete de medidas preventivas ventilatorio; 2-. Un nuevo algoritmo pediátrico modificado de eventos asociados ventilación mecánica (Ped-VAE) menos restrictivo es capaz de identificar mejor el deterioro respiratorio con repercusión clínica en niños que el actual algoritmo de adultos (CDC-2013; VAE) y que las definiciones de infecciones respiratorias asociadas al ventilador CDC-2008 (VAT y VAP). Se diseñó un estudio para cada una de estas hipótesis. El objetivo principal del primer trabajo fue evaluar el impacto de las medidas de prevención sobre ambos tipos de infecciones respiratorias asociadas a ventilación mecánica (VAT/VAP) en niños, incluyendo pacientes traqueostomizados. Estudio prospectivo de intervención. La tasa de incidencia de VAP disminuyó desde 4,13 a 1,05 casos por 1.000 días de VM (RR: 0,25; IC 95%:0,04 -1,18). La tasa de VAT disminuyó un 24,1%, sin alcanzar significación estadística. Sin embargo, la mediana de días desde el inicio de ventilación mecánica hasta la aparición de VAT pasó a ser de 5,5 días a 48 días ($p=0,004$), no siendo así

en el caso de VAP. El objetivo principal del segundo estudio fue evaluar la capacidad predictiva pronóstica de las antiguas definiciones (CDC-2008: VAT/VAP), las definiciones CDC-2013 (VAE) y una versión pediátrica adaptada de VAE (Ped-VAE) propuesta por nosotros. Estudio observacional prospectivo. Los criterios CDC-2008 no tuvieron un impacto significativo sobre el pronóstico del paciente. Los VAE solamente identificaron los casos muy graves, asociándose más días de ventilación mecánica/estancia en UCIP (incremento de 8 y 12 días, respectivamente) y mortalidad (42%). En cambio, Ped-VAE, con ítems más sensibles para identificar pequeñas variaciones en la hipoxemia, tuvo un efecto significativo sobre los días de ventilación y estancia en UCIP (incremento de 4 días) sin incidir sobre la mortalidad. **Conclusiones:** 1-. El impacto de las medidas de prevención fue diferente sobre VAT y VAP, disminuyendo las tasas de VAP e incrementando el periodo libre de infección hasta el desarrollo de VAT. 2-. La incidencia de infecciones asociadas al ventilador fue mayor en niños traqueostomizados pero las medidas preventivas también tuvieron mayor impacto en ellos. 3-.El nuevo algoritmo pediátrico (Ped-VAE), que incluye aquellas VAT y VAP clínicamente significativas, fue capaz de identificar mejor el deterioro respiratorio con repercusión clínica y pronóstica que los criterios CDC-2008 y CDC-2013, sin incidir sobre la mortalidad del episodio; 4-. El grado de hipoxemia es fundamental en la valoración pronóstica de las infecciones respiratorias asociadas al ventilador.

Durant els últims anys, l'ús de paquets de mesures (*bundle*) dirigits al control d'infeccions nosocomials han demostrat la seva eficàcia, entre elles sobre la taxa de neumònia associada a ventilació mecànica (VAP), proposant-se taxes de VAP zero com a indicador de qualitat. La manca d'una definició gold standard de VAP i l'emergència de traqueobronquitis associada a ventilació mecànica (VAT) com a causa independent de morbiditat, ho han rebutat. A les Unitats de Cures Intensives Pediàtriques (UCIP), la VAT constitueix la primera causa d'infecció nosocomial i consum antibiòtic. No s'ha descrit l'efecte d'aquestes mesures simultàniament sobre VAP/VAT ni a pacients traqueostomitzats. La dificultat en la classificació de les infeccions associades al ventilador podria explicar la discrepància observada entre la disminució de les taxes de VAP i el consum antibiòtic. L'any 2013 els Centers for Disease Control and Prevention (CDC) van proposar un canvi en les definicions (events associats a ventilació -VAE-) focalitzant-se en la hipoxèmia i eliminant ítems subjectius. D'altra banda, la majoria de nens toleren millor que els adults les complicacions relacionades amb la ventilació. **Hipòtesis:** 1-. La VAT i la VAP constitueixen dues entitats diferents, amb un comportament diferent al paquet de mesures preventives ventilatori; 2-. Un nou algoritme pediàtric modificat d'events associats a ventilació mecànica (Ped-VAE) menys restrictiu és capaç d'identificar millor el deteriorament respiratori amb repercussió clínica en nens que l'actual algoritme d'adults (CDC-2013; VAE) i que les definicions d'infeccions associades al ventilador CDC-2008 (VAT/VAP). Es va dissenyar un estudi per a cadascuna d'aquestes hipòtesis. L'objectiu principal del primer treball va ser avaluar l'impacte de les mesures de prevenció sobre ambdós tipus d'infeccions associades a ventilació mecànica (VAT/VAP) en nens, incloent pacients traqueostomitzats. Estudi prospectiu d'intervenció. La taxa d'incidència de VAP va disminuir des de 4,13 a 1,05 casos per 1.000 dies de ventilació mecànica (RR: 0,25; IC 95%:0,04 -1,18). La taxa de VAT va disminuir un 24,1%, sense assolir significació estadística. No obstant, la mediana de dies des de l'inici de ventilació mecànica fins l'aparició de VAT es va incrementar de 5,5 a 48 dies ($p=0,004$), no essent així en el cas de VAP. L'objectiu principal del segon estudi va ser avaluar la capacitat predictiva pronòstica de les antigues definicions (CDC-2008: VAT/VAP),

les definicions CDC-2013 (VAE) i una versió pediàtrica de VAE (Ped-VAE) proposada per nosaltres. Estudi observacional prospectiu. Els criteris CDC-2008 no van tenir un impacte significatiu sobre el pronòstic del pacient. Els VAE únicament van identificar els casos molt greus, associant-se a major durada de ventilació mecànica (increment de 8 dies), estada a UCIP (increment de 12 dies) y mortalitat (42%). En canvi, Ped-VAE, amb ítems més sensibles per a identificar petites variacions de la hipoxèmia, va tenir un efecte significatiu sobre els dies de ventilació i estada a UCIP (increment de 4 dies) sense incidir sobre la mortalitat.

Conclusions: 1-. L'impacte de les mesures de prevenció va ser diferent sobre VAT i VAP, disminuint les taxes de VAP i incrementant el període lliure d'infecció fins el desenvolupament de VAT; 2-. La incidència d'infeccions associades al ventilador va ser major en nens traqueostomitzats però les mesures preventives també van tenir un major impacte en ells; 3-. El nou algoritme pediàtric (Ped-VAE), que inclou les VAT/ VAP clínicament significatives, va ser capaç d'identificar millor el deteriorament respiratori amb repercussió clínica i pronòstica que els criteris CDC-2008 i CDC-2013, sense incidir sobre la mortalitat de l'episodi; 4-. El grau d'hipoxèmia és fonamental en la valoració pronòstica de les infeccions associades al respirador.

In recent years, the use of specific care bundles to control infection in the ICU has been demonstrated to be effective, including ventilator-associated pneumonia (VAP). Thus, zero VAP rates have been proposed as an indicator of quality. This has generated debate regarding a lack of a gold standard definition and the emergency of VAT as an independent source of morbidity. In the Paediatric Intensive Care Units (PICU) VAT has been identified as a more frequent condition than VAP and it is an important cause of antibiotic consumption. The simultaneous impact of the implementation of a ventilator bundle on VAT and VAP rates has not been yet assessed and the same for tracheostomized children. This difficulty on the classification of ventilator-associated infections may explain the fact of reporting a sustained decrease of VAP rates without a repercussion on antimicrobial use and clinical outcomes. In 2013, the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) replaced surveillance definitions from VAP to other preventable conditions related to mechanical ventilation (ventilator-associated events: VAE), which may predict outcomes, focusing on respiratory worsening and removing subjective items. VAT has not been taken into account besides VAP when analyzing clinical correlation of VAE. Moreover, most children can withstand ventilator complications better than adults. The scope of this compilation thesis is to clarify these questions.

Hypothesis: 1-. VAP and VAT are different, with a different behaviour to the ventilator bundle; 2-. A new modified paediatric algorithm of ventilator associated events (Ped-VAE) would prove to be a better tool for identifying deterioration in mechanically ventilated children than the current VAE algorithm defined for adults (CDC-2013; VAE) and the old surveillance definitions CDC-2008. Two studies were designed, one for each hypothesis. The objective of the first study was to evaluate the effect of the ventilator bundle on the incidence of ventilator-associated respiratory infections (VAT/VAP) in critically ill children, including tracheostomized patients. Prospective interventional study. There was a reduction in VAP rate from 4.13 to 1.05 cases per 1,000 days of mechanical ventilation (RR: 0.25; CI 95%: 0.04-1.18). The decline in VAT rates (24.1%) was not significant. The median time from onset of mechanical ventilation to VAT diagnosis increased from 5.5 to 48 days ($p=0.004$) but not for VAP. The aim of the second study was to

assess the prediction accuracy of the old 2008-CDC definitions (VAP/VAT), 2013-CDC definitions for ventilator-associated events (VAE) and a new pediatric VAE algorithm (Ped-VAE) proposed by us. Prospective observational cohort study. CDC-2008 criteria did not predict outcomes, whereas VAE only identified very severe events and were associated with significantly more ventilation/PICU length of stay (12-day/8-day increase) and episode mortality (42%). In contrast, Ped-VAE, with more sensitive items to identify subtle variations of hypoxemia, did not increase episode mortality but it was associated with 4-day increase in ventilation and PICU length of stay. **Conclusions:** 1-. The implementation of a care bundle to prevent ventilator-associated infections in children had a different impact on VAP and VAT, diminishing VAP rates and delaying VAT onset; 2-. Tracheostomized children were at increased risk of ventilator respiratory infections, but preventive measures had a greater impact on them; 3-. The new pediatric algorithm (Ped-VAE), which includes clinically relevant VAP and VAT, had more accuracy predicting outcomes than CDC-2008 and CDC-2013 criteria without increasing episode mortality; 4-. The degree of hypoxemia is a key parameter for predicting outcomes in ventilator-associated respiratory infections.

ÍNDICE

RESUMEN/RESUM/ABSTRACT	9
ÍNDICE	17
ABREVIATURAS	21
1.INTRODUCCIÓN	25
1.1 Fisiopatología de la neumonía asociada a ventilación mecánica	27
1.2 Definiciones de neumonía asociada a ventilación mecánica (1972-2008)	30
1.3 Sistemas de vigilancia y tasas de neumonía asociada a ventilación mecánica	35
1.3.1 Datos de vigilancia pediátricos	39
1.4 Programas de intervención en el marco de seguridad del paciente	40
1.5 De neumonía asociada a ventilación mecánica a eventos asociados a ventilación mecánica: nuevas definiciones CDC-2013	43
2. ÁMBITO DE ESTUDIO Y JUSTIFICACIÓN DE LA UNIDAD TEMÁTICA	47
2.1 Justificación de la tesis	49
3. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	51
3.1 Objetivos	53
4. METODOLOGÍA	55
4.1 Estudio 1	57
4.2 Estudio 2	58

5. RESUMEN DE RESULTADOS	61
5.1 Estudio 1	63
5.2 Estudio 2	64
6. DISCUSIÓN	95
6.1 Limitaciones y puntos fuertes	99
6.2. Líneas de trabajo futuras	101
7. CONCLUSIONES	103
8. FINANCIACIÓN	107
9. AGRADECIMIENTOS	111
10. BIBLIOGRAFÍA	117
ANEXO I: Otras actividades relacionadas con la materia	125
11.1 Comunicaciones a Congresos	127
11.2 Ponencias	127
11.3 Docencia	128
ANEXO II: Otras publicaciones relacionadas con la materia	129

ABREVIATURAS

AGAUR	Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i Recerca
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (United States)
CIBERES	Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias
CPIS	Clinical Pulmonary Infection Score
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
ENVIN	Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial
FiO₂	Fracción inspirada de oxígeno
HELICS	Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance
HAI-net	Healthcare-Associated Infections surveillance network
IC	Intervalo de confianza
IVAC	Infectious-related Ventilator-Associated complication; complicación asociada a ventilación mecánica relacionada con infección
MAP	Mean Airway Pressure; presión media de la vía aérea
PaFi	Índice entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno
Ped-VAC	Pediatric Ventilator-Associated Condition
Ped-VAE	Pediatric Ventilator-Associated Event
Ped-PVAP	Pediatric Possible Ventilator-Associated Pneumonia
PEEP	Positive End-Expiratory Pressure; presión positiva al final de la espiración
PVAP	Possible Ventilator-Associated Pneumonia; posible neumonía asociada a ventilación mecánica
NHSN	National Healthcare Safety Network
RR	Riesgo relativo

SDRA	Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo
SECIP	Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos
SEEIUC	Sociedad Española de Enfermería de Intensivos y Unidades Coronarias
SEMICYUC	Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias
VAC	Ventilator-Associated Condition; condición asociada a ventilación mecánica
VAE	Ventilator-Associated Event; evento asociado a ventilación mecánica
VAP	Ventilator-Associated Pneumonia; neumonía asociada a ventilación mecánica
VARI	Ventilator-Associated Respiratory Infection; infección respiratoria asociada a ventilación mecánica
VAT	Ventilator-Associated Tracheobronchitis; Traqueobronquitis asociada a ventilación mecánica
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UCIP	Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos
VINCat	Programa de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales en los hospitales de Cataluña
VINCIP	Programa de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales en Cuidados Intensivos Pediátricos

1.INTRODUCCIÓN

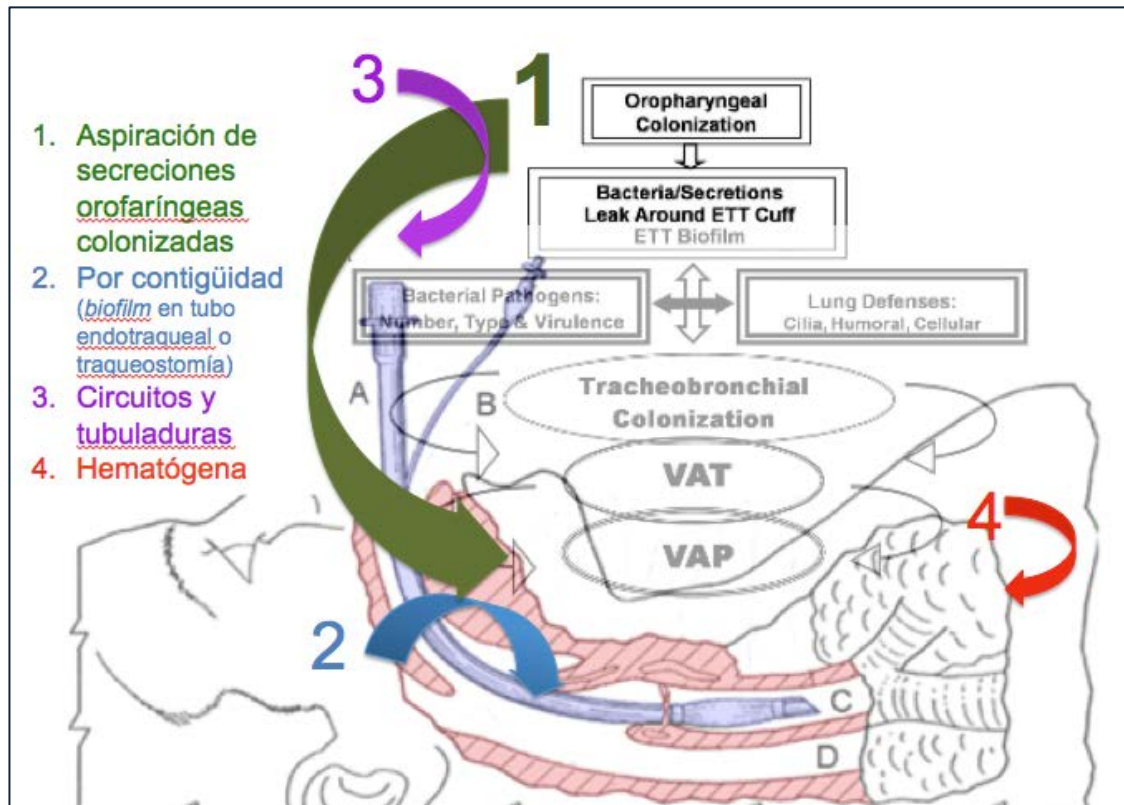
La neumonía asociada a ventilación mecánica (VAP) constituye la causa más frecuente de infección nosocomial en pacientes críticos (1). Se define como aquel proceso inflamatorio pulmonar de origen infeccioso desarrollado en un paciente tras ser sometido a ventilación mecánica invasiva y que no estaba presente ni en periodo de incubación en el momento de su inicio. Así, se refiere a ella como aquella neumonía cuyo diagnóstico acontece a las 48 horas del inicio de la ventilación mecánica invasiva o en las siguientes 72 horas tras su retirada.

1.1 Fisiopatología de la neumonía asociada a ventilación mecánica

En la génesis de la VAP participan microorganismos que acceden al parénquima pulmonar de diferentes maneras (**Fig. 1**):

- 1) Por aspiración de secreciones procedentes de orofaringe o de contenido gástrico colonizado; es la vía más frecuente.
- 2) Por contigüidad, debido a la formación del un *biofilm* en el tubo endotraqueal o la cánula de traqueostomía.
- 3) Directamente por el interior de la vía respiratoria artificial, sin previa colonización, en relación a:
 - a. una asepsia incorrecta durante la técnica de intubación o aspiración de secreciones respiratorias
 - b. la contaminación de dispositivos respiratorios (tubuladuras, nebulizadores, humidificador del respirador)
- 4) Vía hematógena; aunque posible, constituye una ruta poco frecuente de adquisición de infección respiratoria en pacientes sometidos a ventilación mecánica.

Figura 1. Fisiopatología de la neumonía asociada a ventilación mecánica



ETT: entotraqueal tube; VAT: Ventilator-Associated Tracheobronchitis ; VAP: Ventilator-Associated Pneumonia
Fuente: Adaptado de Craven et al., 2009⁽²⁾

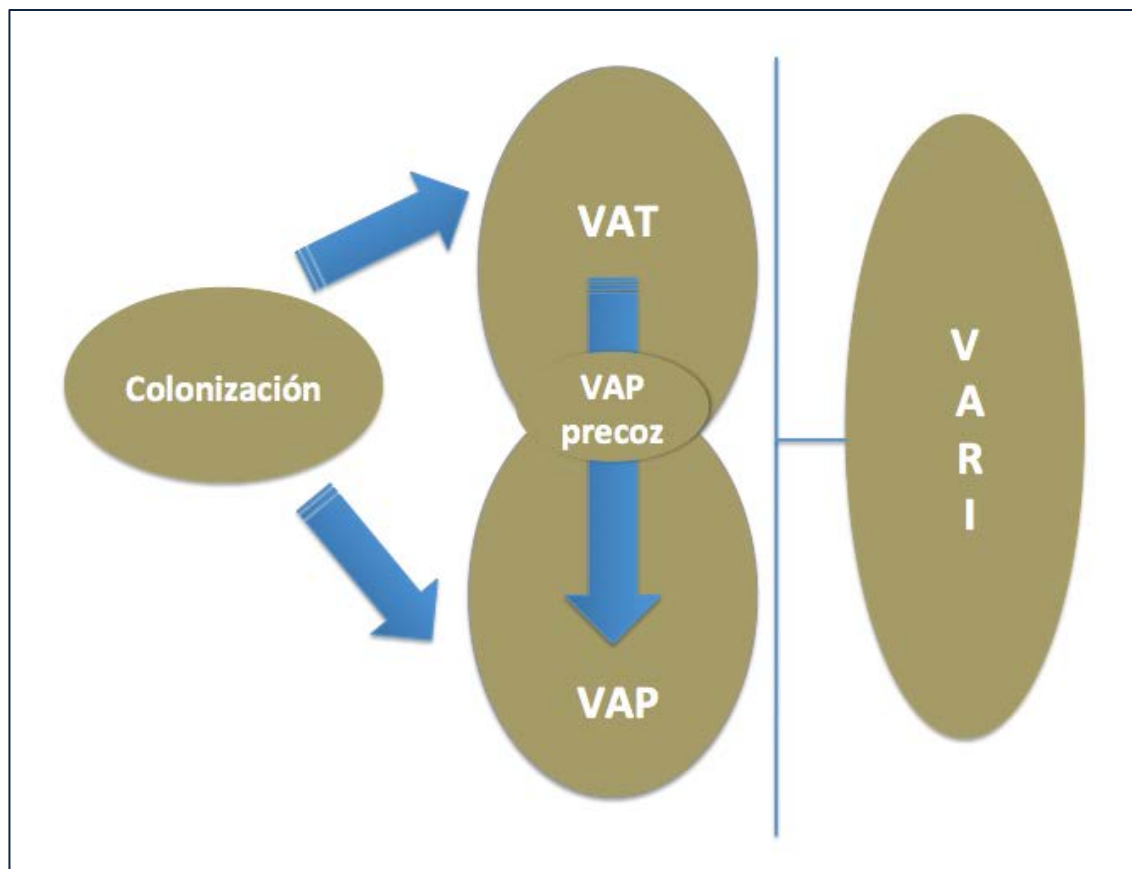
En 2009 Craven sugirió el desarrollo de traqueobronquitis asociada a ventilación mecánica (VAT) como el paso previo al desarrollo de VAP (**Fig. 1**), diferenciándose de ésta únicamente por la ausencia de infiltrados en la radiografía de tórax, y abogando por el inicio de tratamiento antibiótico en VAT como medida preventiva de VAP (2-3). Sin embargo, en la práctica clínica no todas las VAP observadas son precedidas de VAT y no todas las VAT sin tratamiento desarrollan inexorablemente una VAP, por lo que esta recomendación no fue introducida de forma sistemática. Dentro de este *continuum* entre colonización e infección algunos autores señalaban las ventajas del tratamiento de una VAP precoz, no detectada por técnicas de imagen habituales y manifestada clínicamente como VAT, explicando de esta manera las ventajas del tratamiento de algunas VAT (4).

La evidencia científica de los últimos años señala la VAT como una entidad propia, asociada a un incremento de la duración de ventilación mecánica y de la estancia en UCI y aumento del consumo de recursos sanitarios, independientemente de su progresión a neumonía o no, reabriendo el debate sobre la necesidad de tratamiento de la VAT (5-8). Estudios traslacionales reafirman el planteamiento fisiopatológico de VAT y VAP como dos entidades diferentes. Al comparar pacientes diagnosticados únicamente de VAP o VAT, Loeches *et al.* relacionaron el desarrollo de VAP con una alteración inmunitaria del huésped durante el periodo previo a la infección manifestada mediante la expresión relativamente menor de genes implicados en el sistema del complemento diferente a la de los pacientes que desarrollaron VAT (9).

Por otra parte, la investigación sobre el microbioma ha demostrado que los pulmones de sujetos sanos no son estériles, en desacuerdo con lo previamente establecido (10). En la teoría de la colonización e infección del tracto respiratorio propuesta por Whiteson *et al.* (11) no solamente es importante la migración de las bacterias a los pulmones sino que la capacidad de eliminación de estos organismos por parte del huésped y los factores de crecimiento regionales tienen igual o mayor relevancia en el desarrollo de infección. En esta diferente respuesta adaptativa pudiera estar la clave para el desarrollo de VAP o VAT aun estando los pacientes colonizados por los mismos patógenos (12).

De este modo, según la evidencia científica actual, parece más correcto referirse a infecciones respiratorias asociadas a ventilación mecánica (VARI), que incluyen tanto VAT como VAP como dos entidades independientes con características propias que en ocasiones forman un *continuum* y pueden llegar a solaparse, la VAP precoz (13). Todas ellas merecen ser objeto de atención en la práctica clínica actual (**Fig. 2**).

Figura 2. Fisiopatología de las infecciones respiratorias asociadas a ventilación mecánica.



VAT: Ventilator-Associated Tracheobronchitis ; VAP: Ventilator-Associated Pneumonia; VARI: Ventilator-Associated Infection
 Fuente: Adaptado de *Rello et al., 2014*⁽¹³⁾

1.2 Definiciones de neumonía asociada a ventilación mecánica (1972-2008)

Existen múltiples definiciones de neumonía asociada a ventilación mecánica según las distintas Sociedades Infectológicas, Neumológicas o de Vigilancia Nosocomial. Todas ellas son el resultado de introducir pequeñas variaciones en la definición original de neumonía asociada a ventilación mecánica propuesta en 1972 por Johanson *et al.* (14) **(Tabla 1)**, matizando o añadiendo más signos clínicos o radiológicos, altamente inespecíficos, o, en algunos casos, datos microbiológicos con el fin de mejorar la sensibilidad y especificidad. Sin embargo, ni la obtención de muestras mediante métodos más invasivos, como el lavado broncoalveolar, ni las técnicas microbiológicas cuantitativas han obtenido los resultados esperados para la distinción entre infección y colonización, no habiéndose podido prescindir

del uso de parámetros clínico-radiológicos en las definiciones (15) de acuerdo con las nuevas teorías del microbioma respiratorio y el desarrollo de infección (12).

Tabla 1. Criterios de Johanson para el diagnóstico de VAP.

Presencia de un infiltrado nuevo o progresivo más
Dos de tres de los siguientes supuestos clínicos:
- Fiebre >38 °C
- Leucocitosis/leucopenia
- Secreciones purulentas

VAP: Ventilator-Associated Pneumonia

Fuente: *Johanson et al., 1972*⁽¹⁴⁾

En 1990 Pugin *et al.* desarrollaron el Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) (16), un score clínico basado en seis variables estratificadas y a las que se adjudica un determinado puntaje variable según los datos observados en el paciente, obteniendo una suma final entre 0 -12 (Tabla 2). El punto de corte propuesto para el diagnóstico de VAP es un CPIS >6. Pese a haber sido diseñado como una herramienta para el diagnóstico y manejo de pacientes con VAP, no ha demostrado utilidad clínica debido a su limitada sensibilidad y especificidad, además de que la variabilidad interobservador en su cálculo continúa siendo sustancial, por lo que tiene un papel muy limitado tanto en la práctica clínica como en investigación (17). Por otra parte, en los últimos años se ha evaluado el papel de los nuevos marcadores biológicos en el diagnóstico de VAP, con resultados discordantes (18-21). Si bien es cierto que la mayor parte de estudios se limitan a un único valor del biomarcador, un trabajo reciente evaluando la capacidad predictiva de la cinética de varios de ellos para el manejo de VAP únicamente encontró utilidad a la determinación seriada de la proteína C reactiva, siempre en conjunción con datos clínicos, y de forma superior a los nuevos biomarcadores como procalcitonina y la fracción media de la proadrenomodulina (22).

Tabla 2. Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS).

Parámetro	Puntos
Temperatura	
36.5°C – 38.4°C	0
38.5°C- 38.9°C	1
≥39.0°C ≤36.0°C	2
Leucocitos en sangre (leucocitos/mm³)	
≥4.000 ó ≤11.000	0
<4.000 ó >11.000	1
<4.000 ó > 11.000 + bandas	2
Secreciones traqueales	
Ausencia	0
Abundantes	1
Abundantes y purulentas	2
Oxigenación (pO₂/FiO₂)	
>240 ó SDRA	0
≤240 y no SDRA	2
Hallazgos radiológicos	
Ausencia de infiltrado	0
Infiltrado difuso o parcheado	1
Infiltrado localizado	2
Microbiología (cultivo de aspirado traqueal)	
Ausencia o mínimo crecimiento de bacterias patógenas	0
Moderado o abundante crecimiento de bacterias patógenas	1
Crecimiento moderado o abundante de gérmenes correlacionados con los observados en el Gram	2

pO₂: presión parcial de oxígeno; FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno; SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo

Fuente: Pugin et al., 1990 ⁽¹⁶⁾

Ante la falta de una definición *gold standard*, las definiciones utilizadas hasta la fecha por la mayoría de autores fueron las propuestas por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) americanos en el año 2008 y utilizadas por la National Healthcare Safety Network (NHSN) para el control y vigilancia de infecciones nosocomiales en Estados Unidos de Norteamérica (23) (Tabla 3), facilitando la comparación entre distintos centros. Dichos criterios son los utilizados para el diagnóstico de neumonía nosocomial en general, sin haber sido desarrollados para ser aplicados específicamente sobre pacientes sometidos a ventilación mecánica ni, por tanto, para el diagnóstico específico de VAP.

Tabla 3. Criterios CDC-2008 para neumonía.

Criterios radiológicos	Signos/Síntomas
Dos o más radiografías seriadas de tórax con al menos uno de los siguientes: • Infiltrado nuevo o progresivo y persistente • Consolidación • Cavitación • Neumatocele (en niños ≤ 1 año)	PARA CUALQUIER PACIENTE, <u>al menos uno</u> de los siguientes: • Fiebre (temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$) sin otra causa reconocida • Leucopenia (<4.000 leucocitos/mm³) ó leucocitosis (≥ 12.000/mm³) • Alteración del estado mental sin otra causa (adultos ≥ 70 años) <u>Y al menos dos</u> de los siguientes: • Espudo purulento de nueva aparición o cambios en las características del esputo o incremento de secreciones respiratorias/requerimientos de aspiración • Tos de nueva aparición o empeoramiento, o disnea, o taquipnea • Estertores o sonidos bronquiales • Empeoramiento del intercambio gaseoso (pej. PaFi<240), incremento de los requerimientos de oxígeno o del ventilador CRITERIOS ALTERNATIVOS PARA NIÑOS ≤ 1 año Empeoramiento del intercambio gaseoso (desaturaciones, incremento de las necesidades de oxígeno o del ventilador) <u>Y al menos tres</u> de los siguientes: • Inestabilidad térmica sin otra causa reconocible • Leucopenia (<4000 leucos/mm³) o leucocitosis (≥ 15000 leucocitos/mm³ con desviación a la izquierda ($\geq 10\%$ bandas) • Espudo purulento de nueva aparición o cambio en las características del esputo o aumento de secreciones respiratorias/necesidades de aspiración • Apnea, taquipnea, aleteo nasal con retracción de la pared costal o quejido • Sibilancias, ronus, estertores • Tos • Bradicardia (< 100 latidos/min) o taquicardia (> 170 latidos/min) CRITERIOS ALTERNATIVOS PARA NIÑOS > 1 año o ≤ 12 años <u>Al menos tres</u> de los siguientes: • Fiebre ($> 38,4^{\circ}\text{C}$) o hipotermia ($< 36,5^{\circ}\text{C}$) sin otra causa reconocible • Leucopenia (<4.000 leucos/mm³) o leucocitosis (≥ 15.000 leucocitos/mm³) • Espudo purulento de nueva aparición o cambio en las características del esputo o aumento de secreciones respiratorias/necesidades de aspiración • Tos de nueva aparición o empeoramiento, o disnea, o taquipnea • Estertores o sonidos bronquiales • Empeoramiento del intercambio gaseoso (pej. PaFi<240), incremento de los requerimientos de oxígeno o del ventilador

CDC: Centers for Disease Control and Prevention; Pej.: por ejemplo; PaFi: Índice que relaciona la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno

Fuente: Horan et al., 2008⁽²³⁾

Los criterios clínicos fueron comparados en pacientes sometidos a ventilación mecánica y diagnosticados de VAP con resultados de biopsias post-mortem por Fàbregas et al. (15), destacando por ser los de mayor rendimiento diagnóstico en

cuanto a combinación de sensibilidad y especificidad (69% y 75%, respectivamente) respecto a otras combinaciones, como el uso del CPIS o criterios microbiológicos en pacientes críticos.

Se propusieron unos criterios CDC simplificados para infecciones asociadas al respirador (24) con el objetivo de facilitar y agilizar la monitorización de las tasas de VAP y VAT, eliminando datos clínicos inespecíficos en pacientes sometidos a ventilación mecánica (estertores respiratorios, tos) y estableciendo criterios objetivos para la clasificación del esputo purulento (**Tabla 4**). La única diferencia que se establece entre VAT y VAP es la ausencia de infiltrados en la radiografía de tórax, siendo obligatorio además para el diagnóstico de VAT la presencia de un cultivo positivo.

Tabla 4. Criterios CDC simplificados de infecciones respiratorias asociadas al respirador.

	VAT	VAP
CLÍNICA	- Fiebre (temperatura > 38°C) sin otra causa reconocida ó Leucopenia (<4.000 leucocitos/mm³)/ leucocitosis (≥12.000/mm³) + - Secreciones purulentas por tubo endotraqueal/traqueostomía - Empeoramiento respiratorio	
Radiografía de tórax	No infiltrados	Infiltrado NUEVO ó PROGRESIVO y persistente, consolidación o cavitación
Confirmación microbiológica (no necesaria)	ASPIRADO TRAQUEAL Gram: ≥ 25 PMN con/sin bacterias Cultivo semicuantitativo: crecimiento moderado-abundante Cultivo cuantitativo: ≥ 10 ⁶ UFC/mL	
	No necesario PSB/BAL	PSB: ≥ 10 ³ UFC/mL BAL: ≥ 10 ⁴ UFC/mL

CDC: Centers for Disease Control and Prevention; VAT: Ventilator-Associated tracheobronchitis/traqueobronquitis asociada a ventilación mecánica; VAP: Ventilator-Associated Pneumonia/Neumonía asociada a ventilación mecánica; PMN: Polimorfonucleares; UFC: Unidades Formadoras de Colonias

BAL: Bronchoalveolar lavage/lavado broncoalveolar; PBS: protected brush specimen, cepillado broncoalveolar protegido

Fuente: Modificado de *Klompas et al.*, 2012⁽²⁴⁾

1.3 Sistemas de vigilancia y tasas de neumonía asociada a ventilación mecánica

Desde la década de los 70, en Estados Unidos existe un sistema de vigilancia de las infecciones nosocomiales promovido por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) y enmarcado dentro de la National Healthcare Safety Network (NHSN) (25). La mayor parte de países utilizan las definiciones y criterios propuestos por el CDC americano, ampliamente conocidos nivel mundial y con una larga trayectoria en su utilización.

Las tasas de incidencia de VAP reportadas corresponden al número de episodios por 1.000 días de exposición a ventilación mecánica. En ellas participan la mayoría de hospitales americanos de cada uno de los estados aportando datos de infecciones nosocomiales, entre ellas, las tasas de neumonía asociada a ventilación mecánica de las diferentes unidades de cuidados intensivos (26-27) (Tabla 5).

Tabla 5. Informe NHSN 2008. Medias y percentiles de la distribución de tasas de VAP.

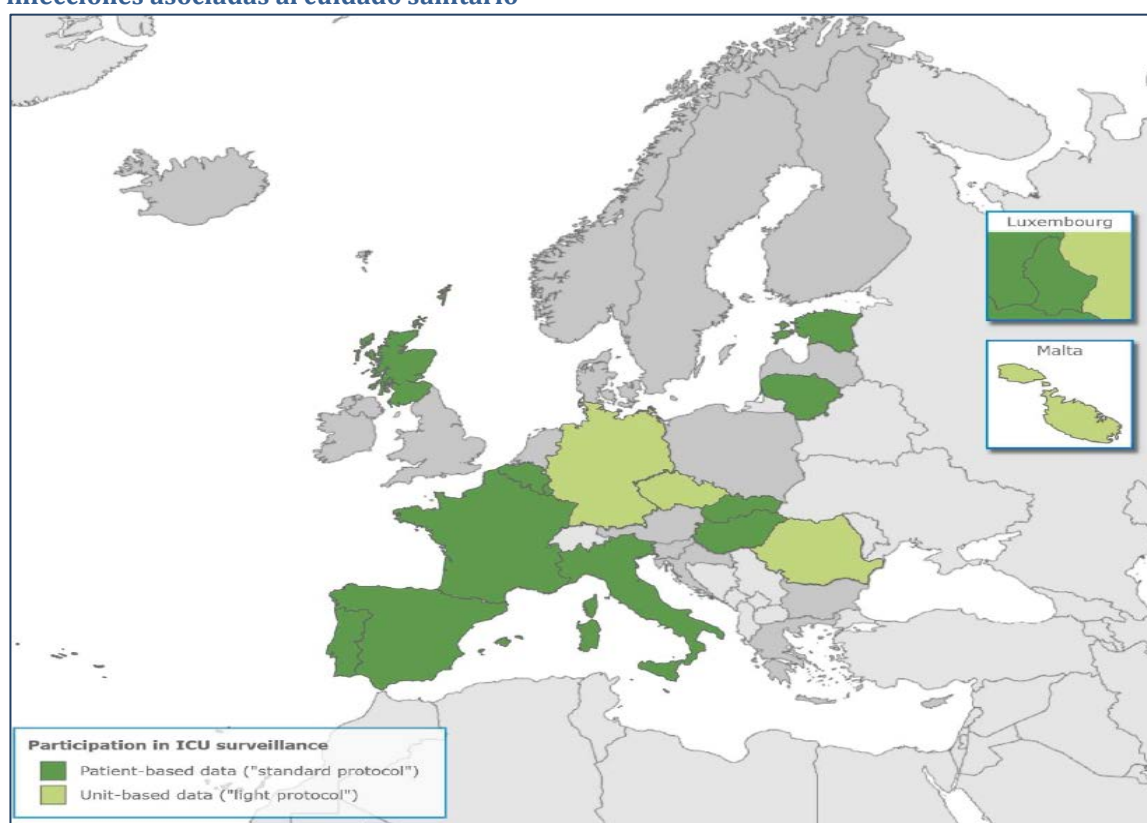
Tipo de UCI	Tasa de VAP				Percentil				
	Núm de UCIs	Núm. de VAP	Días de ventilación mecánica	Media agrupada	10%	25%	50% (mediana)	75%	90%
Quemados	19	243	22.765	10,7					
Coronaria	72	211	83.446	2,5	0,0	0,0	1,2	3,3	4,9
Cardior torácica	70	523	112.400	4,7	0,0	1,4	3,4	7,1	13,1
Médica	93	656	257.631	2,5	0,0	1,0	1,9	4,0	6,1
Medico-quirúrgica, tercer nivel	79	692	209.617	3,3	0,5	1,3	2,3	4,1	7,7
Medico-quirúrgica, resto	187	808	344.085	2,3	0,0	0,0	1,5	3,4	5,7
Pediátrica	50	176	85.809	2,1	0,0	0,0	0,7	3,2	4,1
Neurológica	11	101	14.180	7,1					
Neuroquirúrgica	26	263	40.748	6,5	0,0	3,2	4,5	6,5	11,7
Quirúrgica	87	954	178.405	5,3	0,7	2,1	4,5	7,1	10,5
Trauma	25	719	76.926	9,3	0,5	2,7	8,3	11,1	16,7

NHSN: National Healthcare Safety Network; Núm: número; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; VAP: Ventilator-Associated Pneumonia, neumonía asociada al ventilador

Fuente: Modificado de *Edwards et al.*, 2008 (27)

En el año 2000 se creó el proyecto de vigilancia europeo HELICS (Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance) basado en el modelo americano. Posteriormente evolucionó hacia el European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) que, en el marco de la Healthcare-Associated Infections surveillance network (HAI-net), coordina la vigilancia de infecciones nosocomiales en las UCIs europeas desde el 2005 (28) (Fig. 3).

Figura 3. Participación de las Unidades de Cuidados Intensivos Europeas en la Vigilancia de infecciones asociadas al cuidado sanitario



Fuente: ECDC, HAI-net, 2015 (29)

Existen profundas diferencias en la formación, desempeño profesional, manejo y organización entre las Unidades de Cuidados Intensivos de Estados Unidos y los países de la Unión Europea en general (30), predominando en norteamérica unidades altamente especializadas por patologías y con un rápido drenaje a áreas de cuidados intermedios o unidades de cuidados de larga duración (*long-term care facilities*) de pacientes graves (*step-down care*). Otro factor importante a tener en cuenta en la interpretación de las tasas es el amplio arraigo en la cultura

americana de la publicación de informes sobre la calidad, resultados y costes de la atención médica fruto de un competitivo sistema sanitario privado basado en aseguradoras, a diferencia de los países europeos, con sus modelos sanitarios mayoritariamente públicos.

En los informes ECDC se presentan las tasas según países acompañados de la estancia media y días de ventilación mecánica por 100 días de ventilación de paciente de cada uno de ellos (**Tabla 6**).

Tabla 6. Datos ECDC 2015. Tasas de VAP por país/network.

País	Núm de UCIs	Núm de pacientes	Estancia media en UCI (días)	Días de ventilación mecánica por 100 días de paciente	Tasa de VAP (episodios por 1.000 días de ventilación mecánica)			
					Media	25%	Mediana	75%
Bélgica	8	1.370	9,1	43,2	12,7	6,2	12,1	15,1
Estonia	8	1.600	9,9	60,4	7,5	6,2	7,5	10,9
Eslovaquia	7	361	9,1	63,9	13,8	3,1	15,8	22,2
España	191	38.009	8,1	41,43	4,5	0,9	3,4	6,4
Francia	8	63.240	11,6	53,9	13,5	9,1	12,6	16,6
Italia GViTI	74	15.616	10,0	58,7	6,0	2,4	4,9	8,8
Italia SPIN-UTI	18	1.160	10,9	57,0	18,0	8,1	13,4	30,3
Hungría	12	1.497	9,8	58,4	15,9	8,3	12,2	26,2
Lituania	30	2.823	9,1	42,6	14,0	0,6	10,6	21,1
Luxemburgo	8	2.788	9,5	32,5	2,1	0,8	1,6	3,5
Portugal	37	6.047	12,4	64,7	9,8	5,1	8,4	14,1
Reino-Unido Escocia	-	24	6.916	7,9	2,6	1,2	2,0	3,9

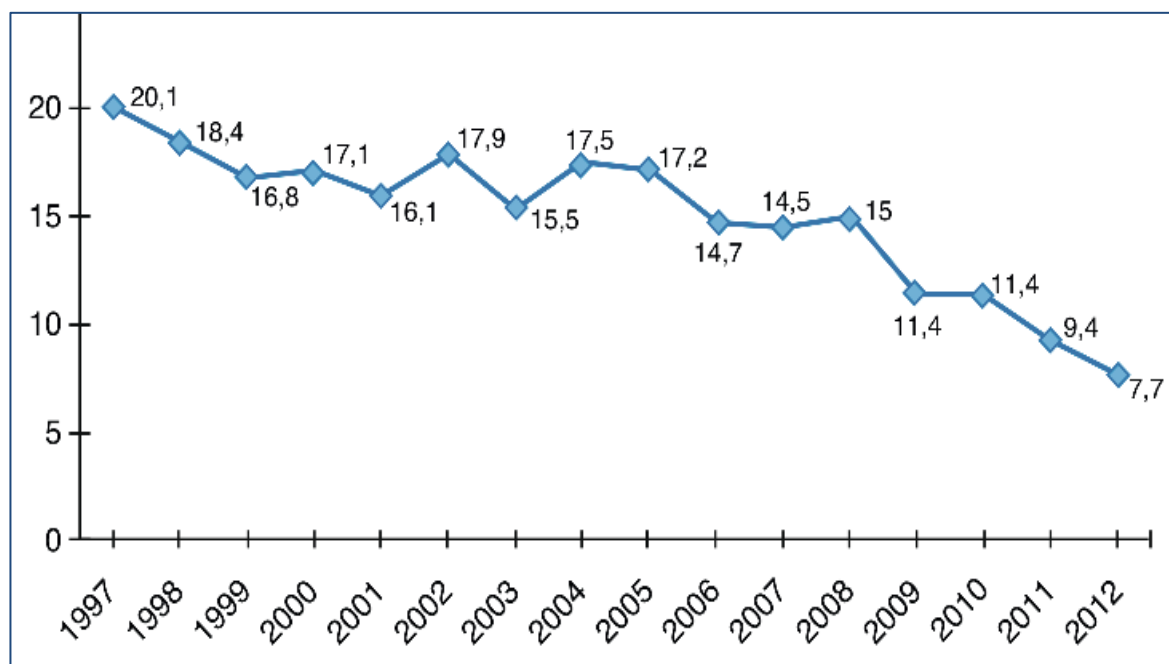
ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control; Núm: número; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; VAP: Ventilator-Associated Pneumonia, neumonía asociada al ventilador

Fuente: *Informe ECDC, 2015*⁽²⁹⁾

En España, el principal sistema de vigilancia de infecciones nosocomiales en Unidades de Cuidados Intensivos es el ENVIN (Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva), elaborado por el Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina

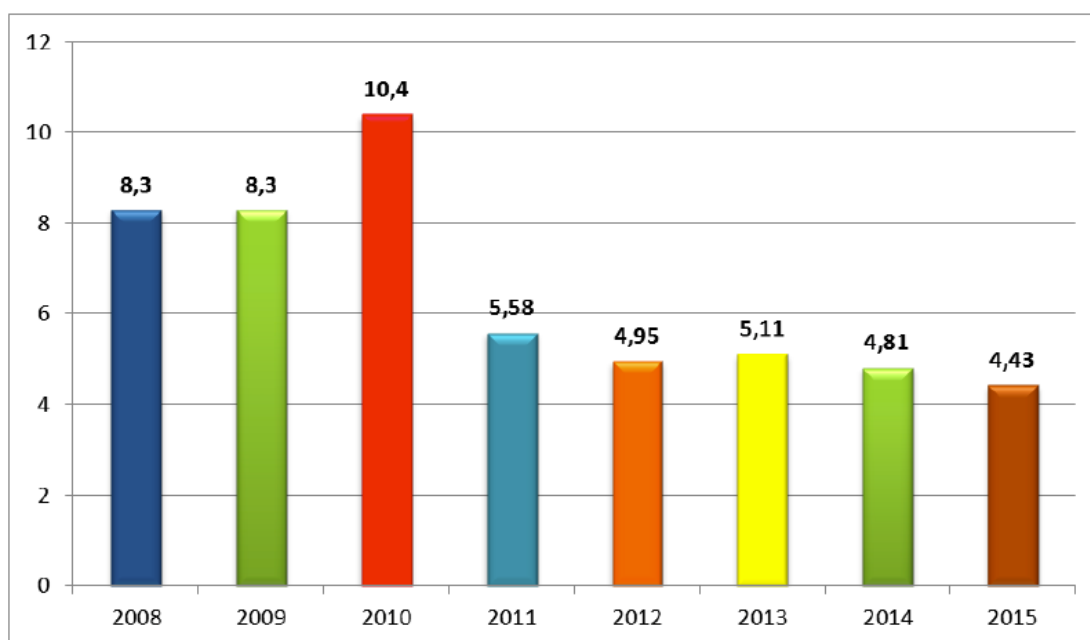
Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) desde 1994 (31). En el año 2004 se revisaron algunas de las definiciones para hacerlo compatible con el europeo por lo que actualmente es posible comparar las tasas nacionales con las europeas y americanas, a partir del registro ENVIN-HELICS (32) (**Fig. 4**).

Figura 4. Densidad de incidencia de VAP en España. ENVIN-UCI 1997-2012.



VAP: Ventilator-Associated Pneumonia/Neumonía asociada a ventilación mecánica; ENVIN: Estudio Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales en Medicina Intensiva; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos
Fuente: Zaragoza *et al.*, 2014 ⁽³³⁾

La Sociedad de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP) a través de su Grupo de Trabajo de Infecciones (GTI), al cual pertenece la doctoranda, impulsó el desarrollo de un sistema de vigilancia y registro multicéntrico de la Infección Nosocomial en las UCIPs españolas (VINCIP-SECIP) a partir del año 2007 (34) y adherido al proyecto nacional de adultos y europeo ENVIN-HELICS (ECDC) desde el 2013. En Cataluña se dispone de un sistema de vigilancia unificado de infecciones nosocomiales (Programa VINCat) (35), a cuyo grupo coordinador pertenece la Dra. Magda Campins, codirectora de la presente tesis doctoral (**Fig.5**).

Figura 5. Densidad de incidencia de VAP en Cataluña (2008-2015).

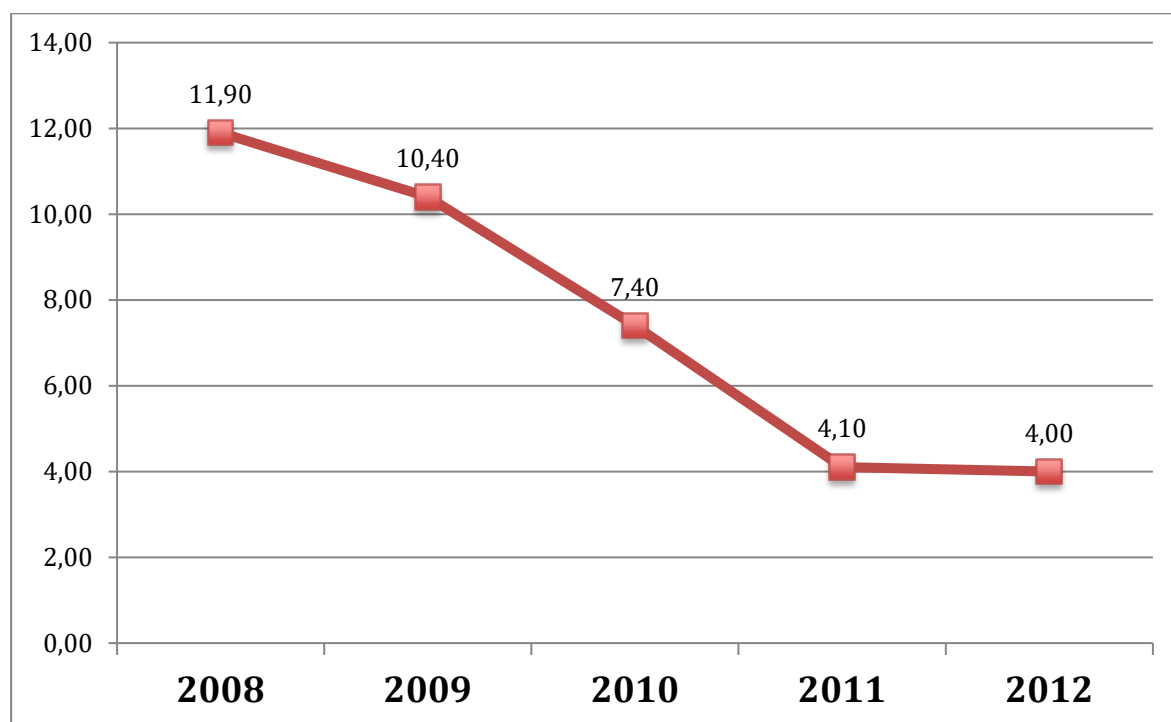
VAP: Ventilator-Associated Pneumonia; neumonía asociada al respirador
 Fuente: Programa VINCAt. Informe 2015⁽³⁶⁾

1.3.1 Datos de vigilancia pediátricos

La única referencia publicada sobre la monitorización continuada de las tasas de infecciones asociadas a cuidados sanitarios en UCIPs en Europa corresponde al Grupo de Trabajo de Infecciones de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos con datos nacionales entre los años 2008 y 2012 (37). Las tasas de VAP durante este periodo se presentan en la **Fig. 6**. El resto de datos hallados en la literatura corresponden mayoritariamente a estudios unicéntricos de prevalencia (38-39) con la excepción del estudio europeo de infecciones nosocomiales en pacientes pediátricos publicado por Raymond *et al.* en el 2000 (40). En este trabajo, previo al desarrollo de las nuevas definiciones CDC-2008, se comparaban unidades generales pediátricas con las neonatales y cuidados intensivos, reportando como infecciones respiratorias del tracto inferior el 53% de las

infecciones nosocomiales detectadas en las Unidades de Cuidados Intensivos, dato significativamente mayor que en las otras áreas.

Figura 6. Tasas de neumonía asociada al ventilador en Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos Españolas (2008-2012).



Fuente: Modificado de Jordán *et al.*, 2016 ⁽³⁷⁾

La media de tasas global de VAP reportadas por las unidades pediátricas americanas en el año 2008 fue de 2,1 episodios por 1.000 días de ventilación mecánica y de entre 0,2-0,8 episodios por 1.000 días de ventilación mecánica en el año 2012, respectivamente (Tablas 5 y 8).

1.4 Programas de intervención en el marco de seguridad del paciente

A partir del trabajo publicado por Kohn *et al.* (41) a principios del nuevo milenio, se tomó consciencia de la magnitud de los errores en la práctica médica diaria así como de su repercusión en términos de morbilidad y sobre coste económico.

Siendo la mayor parte de ellos evitables, desde la Organización Mundial de la Salud se impulsaron programas para su prevención y se instauró una cultura en la asistencia sanitaria en *pro* de la seguridad del paciente.

En este contexto, las infecciones nosocomiales, hasta entonces aceptadas como algo inherente a la práctica clínica, fueron identificadas como efectos adversos y como tales, evitables, refiriéndose a ellas utilizando una nueva nomenclatura: infecciones asociadas a la asistencia o a cuidados sanitarios. En esta cultura de seguridad del paciente, en los últimos años se han desarrollado una serie de intervenciones dirigidas a la prevención de dichas infecciones que han demostrado ser efectivas. Estos programas se basan en la aplicación de un conjunto de medidas de prevención de eficacia probada y en la creación de una red de vigilancia y control, que, bien diseñados, contribuyen a que las infecciones asociadas a cuidados sanitarios disminuyan de manera significativa.

En el año 2003, Pronovost *et al.* iniciaron en el estado de Michigan (Estados Unidos) un programa dirigido al control de bacteriemias asociadas a catéter venoso central, consiguiendo alcanzar en tres meses una tasa cero de bacteriemias asociadas a catéter de forma mantenida. Estos resultados fueron publicados en una de las más prestigiosas revistas científicas médicas, *The New England Journal of Medicine*, en diciembre del 2006 (42). Tras su éxito, el programa se expandió al resto del país y fue aplicado a nivel mundial y posteriormente se fue ampliando a otras infecciones asociadas a la asistencia sanitaria, como la VAP.

En España, el “Proyecto Bacteriemia Zero” implantado en el año 2009 fue patrocinado por la Agencia de Calidad del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad con la colaboración de la Sociedad Española de Enfermería de Intensivos y Unidades Coronarias (SEEIUC) y la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Posteriormente las Unidades de Intensivos Pediátricos se unieron de forma escalonada apoyadas por la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP).

En el año 2011, utilizando la estructura creada con el Proyecto Bacteriemia Zero, se propone aplicar un conjunto de recomendaciones para prevenir la neumonía asociada a ventilación mecánica y reforzar el seguimiento del paquetes de medidas de seguridad integral en las UCIs españolas. Es el denominado “Proyecto Neumonía Zero”. Su participación, como en el anterior proyecto, es libre y voluntaria. La introducción de los diferentes indicadores de participación así como de incidencia de VAP se realiza a través del registro ENVIN-UCI al que cada UCI tiene acceso con un código individual y que permite conocer la evolución del proyecto de forma continua a nivel de cada comunidad y nacional.

El objetivo inicial del “Proyecto Neumonía Zero” fue disminuir a nivel nacional la tasa de VAP a menos de 9 episodios por 1.000 días, lo que comportaba una reducción del 40% con respecto a las tasas nacionales previas reportadas de VAP a nivel de adultos (2000-2008). Para ello, se definieron siete medidas de obligado cumplimiento y otras tres altamente recomendables pero no obligatorias (**Tabla 7**).

Tabla 7. Composición del paquete de medidas (*bundle*) ventilatorio

PAQUETE DE MEDIDAS PARA LA PREVENCIÓN DE LA VAP (“Proyecto Neumonía Zero”)	
<i>Medidas básicas de obligado cumplimiento</i>	
1.	Formación y entrenamiento apropiado en el manejo de la vía aérea
2.	Higiene estricta de manos en el manejo de la vía aérea
3.	Control y mantenimiento de la presión del neumotaponamiento por encima de 20 cm H ₂ O
4.	Higiene bucal cada 6-8 horas utilizando clorhexidina (0.12-0.2%)
5.	Evitar, siempre que sea posible, la posición de decúbito supino a 0°
6.	Favorecer todos los procedimientos que permitan disminuir de forma segura la intubación y/o su duración.
7.	Evitar los cambios programados de las tubuladuras, humidificadores y tubos traqueales.
<i>Medidas específicas altamente recomendables</i>	
1.	Descontaminación selectiva del tubo digestivo
2.	Aspiración continua de secreciones subglóticas
3.	Antibióticos sistémicos durante la intubación en pacientes con disminución del nivel de consciencia

VAP: Ventilator-Associated Pneumonia

Fuente: www.semicyuc.org/sites/default/files/diapositivas_nzero ⁽³³⁾

Los *bundles* ventilatorios no han sido establecidos de forma específica en niños aunque en la mayoría de paquetes de medidas preventivas adoptados por las

unidades pediátricas constan medidas similares a las aplicadas en adultos, con algunas excepciones debido a la idiosincrasia de los pacientes pediátricos (por ejemplo, la aspiración de secreciones subglóticas, debido a la inexistencia de tubos endotraqueales pediátricos con ese sistema por razones anatómicas). Los objetivos de tasas de VAP a medio y largo plazo se adaptan a la casuística de cada unidad.

1.5 De neumonía asociada a ventilación mecánica a eventos asociados a ventilación mecánica: nuevas definiciones CDC-2013

En los últimos 10 años, tras la puesta en marcha de programas para la disminución de VAP, varios estudios retrospectivos reportaron tasas de VAP cero en Estados Unidos, que no fueron acompañadas de una reducción significativa del uso de antibióticos o mejor pronóstico de los pacientes, “outcomes” (43-47). Curiosamente además, las tasas de VAP reportadas en la última década por el sistema de vigilancia americano (0,0 – 4,4 VAP por 1.000 días de ventilación mecánica) han sido significativamente menores a las observadas en unidades europeas (10 VAP por 1.000 días de ventilación mecánica en 2014), que tras una disminución inicial se mantienen estables pese a utilizar medidas de prevención y estrategias de tratamiento similares con adherencia documentada al programa (48-50) (**Tablas 6 y 8**).

Este hecho coincide con la penalización económica impuesta por las compañías aseguradoras americanas, que no reembolsan los costes asociados a VAP. Todo ello sugiere un importante sesgo en la detección y declaración de VAP en relación a intereses socio-económicos, poniendo de manifiesto una vez más la necesidad de unas nuevas definiciones para una adecuada vigilancia, control y prevención de dichas infecciones (47, 51-52).

Tabla 8. Informe NHSN 2012. Medias y percentiles de la distribución de tasas de VAP.

Tipo de UCI	Tasa de VAP				Percentil				
	Núm de UCIs	Núm. de VAP	Días de ventilación mecánica	Media agrupada	10%	25%	50% (mediana)	75%	90%
Quemados	36	86	19.503	4,4	0,0	0,0	1,1	6,7	10,9
Médica									
Tercer nivel	112	205	212.392	1,0	0,0	0,0	0,5	1,6	2,9
Resto	223	191	206.731	0,9	0,0	0,0	0,0	1,3	3,4
Médica cardíaca	178	135	139.864	1,0	0,0	0,0	0,0	1,5	3,6
Medico-quirúrgica									
Tercer nivel	152	372	234.972	1,6	0,0	0,0	0,9	2,2	3,9
Resto ≤15 camas	841	419	383.926	1,1	0,0	0,0	0,0	1,2	3,6
Resto >15 camas	405	666	711.280	0,9	0,0	0,0	0,4	1,3	2,8
Neurológica	23	62	20.859	3,0	0,0	0,0	0,2	2,5	7,0
Neuroquirúrgica	76	210	98.026	2,1	0,0	0,0	1,5	2,9	3,8
Pediátrica									
Cardiotorácica	20	9	36.187	0,2	0,0	0,0	0,0	0,2	0,6
Médica	16	2	6.634	0,3					
Medico-quirúrgica	142	113	147.441	0,8	0,0	0,0	0,0	0,9	2,4
Quirúrgica	5	1	2.328	0,4					
Respiratoria	7	4	6.037	0,7					
Quirúrgica	81	280	127.251	2,2	0,0	0,6	1,5	3,1	5,6
Tercer nivel									

NHSN: National Healthcare Safety Network; Núm: número; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; VAP: Ventilator-Associated Pneumonia, neumonía asociada al ventilador

Fuente: Modificado de *Dudeck et al., 2013*⁽⁴⁸⁾

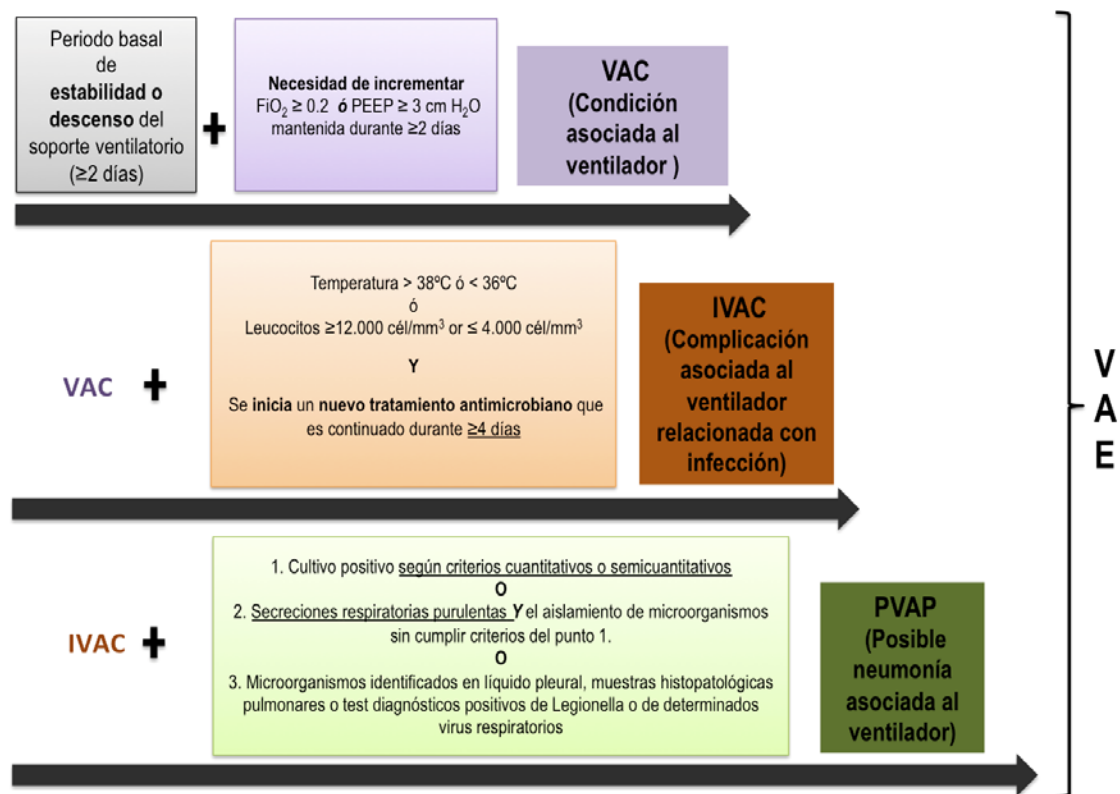
Numerosos trabajos han corroborado que los hallazgos radiológicos, fundamentales para el diagnóstico de VAP, son altamente imprecisos en el paciente sometido a ventilación mecánica debido a la menor calidad de la técnica y a que son frecuentes otras complicaciones como atelectasias y edema, que dificultan la correcta interpretación de opacidades radiológicas en un contexto infeccioso (53-54). Esto da lugar a una alta variabilidad inter e intraobservador, probablemente responsable de la elevada variabilidad en la catalogación de infecciones asociadas al ventilador. Dada la imposibilidad para establecer una definición clínica *gold standard* y a que el objetivo principal es mejorar los “outcomes” y no las tasas *per se*, se amplió el foco de atención a otras condiciones prevenibles relacionadas con

la ventilación mecánica que pudieran tener impacto en la evolución de estos pacientes creándose el concepto de eventos asociados al ventilador (VAE) (55-56). En las nuevas definiciones CDC-2013 se enfatizó el empeoramiento respiratorio como signo guía, optando por identificar y realizar un seguimiento de todos aquellos procesos que causaran un deterioro respiratorio (de origen infeccioso o no) en el paciente ventilado definido por la presencia de hipoxemia y fácilmente objetivado mediante los cambios registrados en dos parámetros del respirador (FiO_2 , PEEP), eliminando la radiografía de tórax y otros ítems subjetivos del algoritmo diagnóstico.

Dentro de los eventos asociados a ventilación mecánica (VAE; Ventilator-Associated Events) encontramos tres niveles (**Fig. 7**):

- a) condición asociada al ventilador (VAC; Ventilator-Associated Condition), si cumple los criterios establecidos de este empeoramiento respiratorio
- b) complicación asociada al ventilador relacionada con infección (IVAC; Infectious-related Ventilation-Associated Complication), si además se acompaña de alteraciones de la temperatura/cuenta de leucocitos y que haya llevado a la prescripción de un nuevo tratamiento antimicrobiano mantenido durante al menos 4 días
- c) posible neumonía asociada a ventilación mecánica (PVAP; Possible Ventilator-Associated Pneumonia), si además de las dos condiciones anteriores la muestra respiratoria obtenida del paciente durante ese empeoramiento respiratorio cumple ciertos criterios microbiológicos (57).

Figura 7. Nuevas definiciones CDC-2013. Eventos asociados a ventilación mecánica.



CDC: Centers for Disease Control and Prevention; VAC: Ventilator-Associated Condition; IVAC: Infectious-related Ventilation-Associated Complication; PVAP: Possible Ventilator-Associated Pneumonia
Fuente: Adaptado de Peña-López et al., 2017 ⁽⁵⁸⁾

Este algoritmo no fue diseñado para el abordaje ni manejo de pacientes, sino para ser usado en la vigilancia epidemiológica hospitalaria. El objetivo fue establecer un método de vigilancia que fuera capaz de detectar rápida y fácilmente la VAP y otras complicaciones prevenibles de la ventilación mecánica, asociadas a mortalidad y a prolongación de la estancia en las Unidades de Cuidados Intensivos. Obviamente, su correlación y aplicación clínica es objeto de interés y controversia en la actualidad (59-60).

2. ÁMBITO DE ESTUDIO Y JUSTIFICACIÓN DE LA UNIDAD TEMÁTICA

Tras el éxito del paquete de medidas (*bundle*) comunicado por Pronovost *et al.* en Estados Unidos en el año 2006 para la prevención de bacteriemias asociadas a catéter venoso central (42), el interés por la prevención de las infecciones asociadas a dispositivos en pacientes críticos se ha incrementado de forma importante en el marco de la seguridad del paciente y se ha extendido a nivel mundial. En este sentido, se han desarrollado programas de intervención para la prevención de la VAP (paquetes de medidas ventilatorios), y se han incluido las tasas de esta infección como uno de los indicadores de calidad de las Unidades de Cuidados Intensivos.

2.1 Justificación de la tesis

Tanto la dificultad en la clasificación de las infecciones respiratorias asociadas a ventilación mecánica como la emergencia de la VAT como causa independiente de morbilidad, han generado debate al considerar el objetivo de “VAP zero” como un indicador de calidad (51-52).

En primer lugar, aunque las definiciones de infecciones respiratorias del CDC recogen también la VAT, la vigilancia ha estado siempre limitada a VAP, por lo que no se ha descrito el efecto de estas medidas simultáneamente sobre VAP y VAT. La importancia de tener en cuenta ambas infecciones respiratorias asociadas al ventilador se agudiza más aún en el ámbito pediátrico, donde la VAT constituye la primera causa de infección respiratoria asociada a ventilación mecánica y de consumo antibiótico(61-64). Por otra parte, aunque la mayoría de estudios utilizan las definiciones propuestas por el CDC en el año 2008, la falta de una definición *gold standard* con parámetros objetivos para VAP y VAT hacen que éstas puedan ser aplicadas de forma inconsistente, habiéndose reportado tasas de VAP cero sin acompañarse de una disminución del uso de antibióticos y mejoría significativa de los resultados clínicos. Este hecho podría estar relacionado con un diferente comportamiento de VAT y VAP tras la aplicación de medidas preventivas y a la exclusión de pacientes sometidos a ventilación mecánica prolongada y portadores

de traqueostomía de la mayoría de los registros, además de con un sesgo en la declaración de VAP. Éste fue el motivo por el que llevamos a cabo nuestro primer estudio.

Por otra parte, las nuevas definiciones CDC-2013 eliminan la subjetividad del observador utilizando criterios definidos de forma clara y facilitan la recogida automática de datos, introduciendo mejoras considerables de cara a la vigilancia. La eliminación de la radiografía de tórax como criterio para establecer un diagnóstico de posible VAP puede suponer la inclusión de las VAT, aunque en las definiciones no se haga clara mención a esta entidad, que sigue sin ser tenida en cuenta en los estudios sobre la correlación clínica de VAE. En pediatría los datos sobre las definiciones CDC-2013 (VAE) son escasos, extrapolados de un algoritmo diseñado para población adulta, y no consideran la VAT además de la VAP al compararlas con las anteriores definiciones CDC-2008. Por otra parte, la mayoría de niños sometidos a ventilación mecánica presentan unas buenas condiciones basales y pueden tolerar las complicaciones relacionadas con la ventilación mecánica mejor que otros niños con enfermedades crónicas y la población adulta. Además, siendo la atelectasia la complicación más frecuente asociada a ventilación mecánica en niños, es previsible un tiempo de recuperación menor de las complicaciones ventilatorias pediátricas respecto a los adultos. Debido a ello, es necesario un algoritmo pediátrico de VAE menos restrictivo y que identifique mejor el deterioro respiratorio en que el propuesto por el CDC-2013 para la población adulta. Por esta razón, se diseñó el segundo estudio.

La presente tesis constituye una aportación en la mejora de la calidad asistencial y de la seguridad del paciente, contribuyendo a analizar y mejorar el instrumento de medida y haciendo esfuerzos para reducir las complicaciones en niños sometidos a ventilación mecánica portadores tanto de tubo endotraqueal como de traqueostomía.

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

Las hipótesis de trabajo son las siguientes:

1. La VAT y VAP constituyen dos entidades diferentes, con un comportamiento diferente en relación a las medidas de prevención.
2. Un nuevo algoritmo pediátrico modificado de eventos asociados a ventilación mecánica (Ped-VAE) es capaz de identificar mejor el deterioro respiratorio con repercusión clínica en niños que el actual algoritmo de adultos (CDC-2013; VAE) y que las definiciones de infecciones respiratorias asociadas al ventilador CDC-2008 (VAT y VAP).

3.1 Objetivos

1. Cuantificar el impacto de las medidas de prevención sobre cada uno de los diferentes tipos de infecciones respiratorias asociadas a ventilación mecánica (VAT y VAP).
2. Añadir una intervención preventiva específica para traqueostomías. Cuantificar las infecciones respiratorias asociadas a ventilación mecánica así como el impacto de las medidas de prevención en función del dispositivo asociado (traqueostomía vs tubo endotraqueal).
3. Determinar el impacto de las medidas de prevención sobre la mortalidad y el uso de recursos sanitarios, utilizando como marcadores los días libres de ventilación mecánica y los días libres de UCIP.
4. Determinar la incidencia y la capacidad predictiva pronóstica de las antiguas definiciones (CDC-2008: ventilator-associated pneumonia – VAP-, ventilator-associated tracheobronchitis-VAT-) y las nuevas definiciones de adultos (CDC-2013: -VAE- ventilator-associated events).

5. Diseñar un nuevo algoritmo pediátrico de VAE (Ped-VAE) que incluya VAT y VAP.
6. Cuantificar la incidencia y evaluar la capacidad predictiva pronóstica de este nuevo algoritmo pediátrico (Ped-VAE) respecto a las definiciones CDC-2008 y CDC-2013.
7. Evaluar las implicaciones de las variaciones de oxigenación en niños que presentan infecciones respiratorias asociadas al ventilador.

4. METODOLOGÍA

Se diseñó un estudio para cada una de las hipótesis:

4.1 Estudio 1.

La implantación de un paquete de medidas ventilatorio reduce la neumonía asociada ventilación mecánica y retrasa la aparición de traqueobronquitis asociada al ventilador en niños: diferencias según el dispositivo de vía aérea (tubo endotraqueal/traqueostomía).

Diseño: Estudio prospectivo de intervención.

Ámbito: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos medico-quirúrgica de un hospital de tercer nivel (Hospital Universitario Vall d'Hebron) compuesta por 16 camas.

Población: Pacientes pediátricos ingresados consecutivamente en UCIP entre el 2010 y 2012 inclusive, sometidos a ventilación mecánica invasiva durante ≥ 48 horas. No se consideraron criterios de exclusión.

Definiciones: Según criterios CDC 2008 (23)

Intervención: En enero de 2010 se inició un programa de vigilancia de infecciones respiratorias en UCIP y se monitorizaron las tasas de incidencia de VAP y VAT (datos basales). En enero del 2011 se implantaron una serie de estrategias de prevención de VAP adaptadas al ámbito de estudio. Se aplicó el siguiente “paquete de medidas” (*bundle*):

1. Elevación del cabezal a 30°- 45°.
2. Utilización preferente de tubo endotraqueal con neumotaponamiento.
3. Monitorización de la presión del neumotaponamiento.
4. Higiene bucal con clorhexidina al 0,12% y cepillado de dientes.
5. Eliminación del cambio rutinario semanal del circuito del respirador.
6. Medida en relación al manejo y cambio rutinario de cánulas de traqueostomía (añadida en enero 2012).

Variables: Se recogieron datos demográficos y variables relacionadas con la hospitalización (diagnóstico al ingreso, *scores* de gravedad, días de ventilación mecánica, días de estancia en UCIP, mortalidad) y con las infecciones respiratorias asociadas a ventilación mecánica (episodios de VAT y VAP, días de ventilación mecánica hasta su aparición, ratio de utilización de ventilación mecánica).

Análisis: Se definieron tres periodos: pre-intervención (2010), post-intervención precoz (2011) y post-intervención tardía (2012).

Se compararon las tasas de VAP y VAT, días libres de ventilación mecánica, días libres de UCIP a los 28, 60 y 90 días entre los periodos pre-intervención y post-intervención tardía. Se utilizó el paquete estadístico STATA v.13.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA) para el análisis de los datos.

4.2 Estudio 2.

Análisis de la capacidad predictiva pronóstica de las infecciones y eventos asociados a ventilación mecánica en niños: estudio prospectivo de cohortes.

Diseño: Estudio observacional prospectivo.

Ámbito: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos medico-quirúrgica de un hospital de tercer nivel (Hospital Universitario Vall d'Hebron) compuesta por 16 camas.

Población: Se valoraron para el estudio todos aquellos pacientes sometidos a ventilación mecánica durante ≥ 48 horas desde febrero del 2015 hasta marzo del 2016 inclusive (13 meses). Se excluyeron aquellos pacientes de edad >18 años, dependientes de ventilación mecánica domiciliaria, afectos de cardiopatía congénita cianósica o *shunt* derecha-izquierda, hipertensión pulmonar o sometidos a terapia con oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).

Definiciones: Según criterios CDC-2008, CDC-2013 (VAE). Se definió un nuevo algoritmo pediátrico de VAE a partir de una modificación del algoritmo de VAE diseñado para adultos, que incluyera VAT y VAP.

Variables: Se recogieron datos demográficos y variables relacionadas con la hospitalización (diagnóstico al ingreso, *scores* de gravedad, duración del episodio de ventilación mecánica, días de estancia en UCIP desde el episodio de ventilación mecánica, mortalidad del episodio de ventilación mecánica) y con las infecciones respiratorias asociadas a ventilación mecánica/eventos asociados a ventilación mecánica (episodios de VAT, VAP, VAE, Ped-VAE, días de ventilación mecánica hasta su aparición).

Análisis: Se recogieron datos para cada uno de los episodios de ventilación mecánica según las antiguas definiciones del CDC-2008, las nuevas definiciones CDC-2013 (VAE) y según el algoritmo modificado para pacientes pediátricos. Los episodios de ventilación mecánica que no cumplieron criterios de CDC-2008/VAE/PedVAE sirvieron como grupos de comparación para cada uno de ellos respectivamente. Se compararon datos demográficos, la duración del episodio de ventilación mecánica, la estancia en UCIP desde el episodio y la mortalidad del episodio. Se utilizó el paquete estadístico R Core Team 2016 (R foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) para el análisis de los datos.

5. RESUMEN DE RESULTADOS

5.1 Estudio 1

La implantación de un paquete de medidas ventilatorio reduce la neumonía asociada ventilación mecánica y retrasa la aparición de traqueobronquitis asociada al ventilador en niños: diferencias según el dispositivo de vía aérea (tubo endotraqueal/traqueostomía).

Se incluyeron 312 pacientes (95 pacientes durante el período pre-intervención, 109 durante el período post-intervención precoz y 108 durante el período post-intervención tardía) que generaron 6.187 días de ventilación mecánica. El 17,9% de los pacientes eran inmunodeprimidos y el 18,5% requirieron ventilación mecánica prolongada.

- La tasa de incidencia de VAP global disminuyó desde 4,14 a 1,05 episodios por 1.000 días de ventilación mecánica (RR: 0,25; IC 95%:0,04 -1,18) entre los periodos pre-intervención y post-intervención tardía (p=0,088)
- La tasa de VAP en pacientes traqueostomizados disminuyó de 8,16 a 0,65 casos por 1.000 días de ventilación mecánica con traqueostomía (RR: 0,08; IC 95%: 0,00-0,80) entre ambos periodos (p=0,028)
- Las tasas de VAT no experimentaron un descenso significativo ni a nivel global (p= 0,628) ni en pacientes traqueostomizados (p=1,000)
- La mediana de días desde el inicio de ventilación mecánica hasta la aparición de VAT pasó a ser de 5,5 días en el periodo pre-intervención a 48 días en el periodo post-intervención tardía (p=0,004), no siendo así en el caso de VAP.
- Se observó un incremento significativo de 2 días en la mediana de días libres de ventilación mecánica a los 28 días (p= 0,0049).

- Se observó un incremento significativo de más de 3,5 días en los días libres de UCIP a los 28, 60 y 90 días ($p= 0,0006$, $p= 0,0255$ y $p=0,0252$; respectivamente)
- Se observó una tendencia en la reducción de la mortalidad en UCIP: del 28,4% al 16,6% (RR: 0,58, IC 95%: 0,35-1,00) ($p= 0,062$)

5.2 Estudio 2

Análisis de la capacidad predictiva pronóstica de las infecciones y eventos asociados a ventilación mecánica en niños: estudio prospectivo de cohortes.

Se analizaron 108 episodios de ventilación mecánica generados por los 99 pacientes incluidos en el estudio.

- Los episodios de ventilación mecánica que no cumplieron los criterios de CDC-2008, tuvieron una duración (mediana) de 6 días y desde el inicio del episodio hasta el alta de UCIP trascurrieron (mediana) 11 días, con una mortalidad durante el episodio del 8,2%, no siendo estos datos estadísticamente diferentes respecto a los episodios que no cumplieron los criterios de VAE o Ped-VAE (grupos de comparación).
- Se identificaron 11 (10,2%) infecciones respiratorias asociadas al ventilador (8 VAT) aplicando los criterios CDC-2008, 7 VAE (6,4%) aplicando los criterios CDC-2013 y 29 Ped-VAE (26,8%) utilizando el algoritmo pediátrico.

- La diferencia en la mediana de días de ventilación mecánica desde su inicio hasta cumplir criterios de CDC-2008, VAE o Ped-VAE no fue estadísticamente significativa.
- Los episodios que cumplieron criterios CDC-2008 no tuvieron peor pronóstico clínico (*outcomes*) que los episodios de su correspondiente grupo de comparación.
- Los episodios de ventilación mecánica que cumplieron criterios de VAE (CDC-2013) se asociaron significativamente a mayor duración de ventilación mecánica (incremento de 12 días) y mortalidad (42,9%) respecto a los episodios que no los cumplieron.
- Los episodios de ventilación mecánica que cumplieron los criterios de Ped-VAE se asociaron significativamente con mayor duración de ventilación mecánica y días de estancia en UCIP (incremento de 4 días), con 10 PVAP y atelectasias (9/12) como causa más frecuente de condición asociada a ventilación mecánica.

Artículo 1

Peña-López Y, Pujol M, Campins M, González-Antelo A, Rodrigo JA, Balcells J, Rello J

Implementing a care bundle approach reduces ventilator-associated pneumonia and delays ventilator-associated tracheobronchitis in children: differences according to endotracheal or tracheostomy devices.

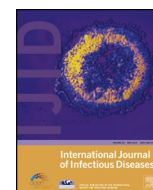
International Journal of Infectious Diseases 2016, 52:43-8.

PMID: 27686727. doi: 10.1016/j.ijid.2016.09.021



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid

Implementing a care bundle approach reduces ventilator-associated pneumonia and delays ventilator-associated tracheobronchitis in children: differences according to endotracheal or tracheostomy devices



Yolanda Peña-López^a, Montserrat Pujol^a, Magda Campins^b, Alicia González-Antelo^b, Jose Ángel Rodrigo^b, Joan Balcells^a, Jordi Rello^{c,*}

^a Paediatric Critical Care Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

^b Department of Preventive Medicine and Epidemiology, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

^c CIBERES, Universitat Autònoma de Barcelona, ESGCIP, Passeig de la Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 15 September 2016

Accepted 18 September 2016

Corresponding Editor: Eskild Petersen, Aarhus, Denmark.

Keywords:

Bundle

VAP prevention

Ventilator-associated pneumonia (VAP)

Ventilator-associated tracheobronchitis

Tracheostomy

Quality improvement

SUMMARY

Objective: To reduce ventilator-associated infections (VARI) and improve outcomes for children.

Methods: This prospective interventional cohort study was conducted in a paediatric intensive care unit (PICU) over three periods: pre-intervention, early post-intervention, and late post-intervention. These children were on mechanical ventilation (MV) for ≥ 48 h.

Results: Overall, 312 children (11.9% of whom underwent tracheostomy) and 6187 ventilator-days were assessed. There was a significant reduction in ventilator-associated pneumonia (VAP) among tracheostomized patients (8.16, 3.27, and 0.65 per 1000 tracheostomy ventilation-days before the intervention, after the general bundle implementation, and after the tracheostomy intervention, respectively). The median time from onset of MV to diagnosis of ventilator-associated tracheobronchitis (VAT) increased from 5.5 to 48 days in the late post-intervention period ($p = 0.004$), and was associated with a significant increase in median 28-day ventilator-free days and PICU-free days. Tracheostomy (odds ratio 7.44) and prolonged MV (odds ratio 2.75) were independent variables significantly associated with VARI. A trend towards a reduction in PICU mortality was observed, from 28.4% to 16.6% (relative risk 0.58).

Conclusions: The implementation of a care bundle to prevent VARI in children had a different impact on VAP and VAT, diminishing VAP rates and delaying VAT onset, resulting in reduced healthcare resource use. Tracheostomized children were at increased risk of VARI, but preventive measures had a greater impact on them.

© 2016 The Authors. Published by Elsevier Ltd on behalf of International Society for Infectious Diseases. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Introduction

There has been growing interest in bringing down the rates of ventilator-associated pneumonia (VAP) by applying the successful multi-disciplinary approach for reducing central line-associated bloodstream infections in intensive care units (ICUs).^{1,2} However, as noted by Shahin et al.,³ most studies aimed at achieving a zero VAP rate have excluded high-risk patients such as immunocompromised patients, patients already treated with antibiotics, and

patients on prolonged mechanical ventilation – even though the latter are the most resource-intensive recipients of critical care, and their morbidity and mortality rates are high.⁴ Ventilator-associated tracheobronchitis (VAT) has also been independently associated with adverse outcomes and has been identified as an important source of PICU morbidity: it may in fact be more prevalent than VAP in children and is likely to be a clinically important nosocomial infection in its own right.^{5,6} Muszynski et al. reported successful implementation of a care bundle to prevent VAT in a paediatric ICU (PICU).⁷ However, it appears that the simultaneous impact of the implementation of a ventilator care bundle on VAP and VAT rates has not yet been assessed in children, including patients undergoing prolonged mechanical ventilation.

* Corresponding author.

E-mail address: jrello@crips.es (J. Rello).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2016.09.021>

1201-9712/© 2016 The Authors. Published by Elsevier Ltd on behalf of International Society for Infectious Diseases. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Furthermore, the role of tracheostomy as a risk factor for VAP or VAT in children has not been assessed either, since tracheostomy for children admitted to the PICU is infrequent, related to previous prolonged mechanical ventilation at home or performed late following PICU admission, usually surgical.⁸

It was hypothesized that VAP and VAT are different. The primary objective of this study was to evaluate whether the implementation of a ventilator care bundle in the PICU could simultaneously reduce the incidence of VAP and VAT in critically ill children, including those on prolonged mechanical ventilation. The primary outcome was the reduction in VAP and VAT rates, taking into account the two airway devices (endotracheal and tracheostomy tubes); the secondary outcome measures were ventilator-free days, PICU-free days, and PICU mortality.

2. Materials and methods

2.1. Study design and setting

A prospective, pre- and post-intervention cohort study was conducted in a 16-bed medical–surgical PICU of a 220-bed tertiary care paediatric hospital, which serves as a referral centre for transplant, burns, haemato-oncological, and immunocompromised children, admitting patients from 1 week to 16 years of age.

The study was divided into three periods: (1) the pre-intervention period (PI), from January 2010 to December 2010; (2) the early post-intervention period (EP), from January 2011 to December 2011; (3) the late post-intervention period (LP), from January 2012 to December 2012.

2.2. Data collection and definitions

All children admitted to the PICU who had received invasive mechanical ventilation (MV) for 48 h or longer were included. There were no exclusion criteria. Cases of VAP or VAT were recorded according to the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) criteria.^{9,10} In brief, VAP was defined as the presence of a new or progressive and persistent pulmonary infiltrate, consolidation, or cavitation (or pneumatoceles in those aged ≤ 1 year) and at least three of the following, in a patient under MV for ≥ 48 h:⁹ (1) temperature $>38^\circ\text{C}$ or $<36.5^\circ\text{C}$ with no other recognized cause; (2) leukocyte count $\geq 12 \times 10^9/\text{l}$ ($15 \times 10^9/\text{l}$ for ≤ 12 years old) or $<4 \times 10^9/\text{l}$; (3) new onset of purulent tracheal secretions or change in character of sputum, or increased respiratory secretions or increased suctioning requirements; (4) new onset or worsening cough, or dyspnoea, apnoea, or tachypnoea; (5) wheezing, rales, or bronchial breath sounds; (6) worsening gas exchange, increased oxygen requirements, or increased ventilator demand (mandatory point for infants ≤ 1 year old); and (7) bradycardia (<100 beats/min) or tachycardia (>170 beats/min) (only for infants ≤ 1 year old). The diagnosis of VAP was considered to be laboratory-confirmed if either bronchoalveolar lavage or endotracheal aspirate cultures presented significant growth ($>10^4$ CFU or $>10^5$ CFU, respectively). VAT was defined on the basis of the absence of clinical and radiographic evidence of pneumonia, the presence of a positive culture obtained by deep tracheal aspirate, and at least two of the following signs in a patient under MV for ≥ 48 h:⁹ fever $>38^\circ\text{C}$, cough, new or increased purulent tracheal secretions, rhonchi, and wheezing (and/or respiratory distress, apnoea, or bradycardia in infants ≤ 1 year old). Ventilator-associated respiratory infection (VARI) included VAP and VAT cases, as defined elsewhere.¹¹ The incidence rates of VAP, VAT, and VARI were expressed as the cases of VAP, VAT, and VARI per 1000 ventilator-days. Tracheostomy and endotracheal VAP, VAT, and VARI incidence rates were also calculated, defined as cases of VAP, VAT, and VARI per 1000 tracheostomy-days on MV

(tracheostomy ventilator-days) or endotracheal tube ventilator-days, respectively.

Clinical and demographic information, including the Paediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) score,¹² duration of MV, length of stay, ventilator- and PICU-free days, and mortality were recorded. Prolonged mechanical ventilation (PMV) was defined as the need for ≥ 21 consecutive days of MV for ≥ 6 h per day.¹³

This study was performed as part of the surveillance programme for the prevention and control of nosocomial infections at the authors' centre. The need for individual informed consent is waived for the practice of surveillance, prevention, and infection control activities. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Data for each study subject were entered into a research database without patient identifiers for analysis. The study was reviewed and received ethical approval from the institutional review board.

2.3. Ventilator care bundle

A multidisciplinary team was convened to create a ventilator care bundle, which was implemented in January 2011. The ventilator care bundle consisted of five measures: (1) elevation of the patient's head from the bed to at least 30° ; (2) a structured oral care protocol, including oral care with chlorhexidine solution 0.12% every 6 h and tooth brushing with a standard toothpaste every 12 h; (3) use of cuffed endotracheal tubes when not contraindicated; (4) maintenance of tracheal tube/tracheostomy cuff pressure between 20 and 30 cmH₂O; and (5) circuit changes only if the circuit becomes soiled or damaged. In January 2012, a new tracheostomy care protocol was added. Intervals between tracheostomy tube changes increased from weekly to fortnightly, and stoma care and disinfection of the tracheostomy cannula were standardized.

All patients who underwent MV for >24 h received gastrointestinal bleeding prophylaxis. Selective digestive tract decontamination was not performed and patients did not routinely receive prophylactic antibiotics unless as surgical prophylaxis. An early, targeted antibiotic therapy for VAT was prescribed.

2.4. Educational intervention

All healthcare workers in the PICU attended an educational programme consisting of 2-h formal lectures, an educational handout, and an evaluation test before the lectures. Notices were periodically posted in the unit encouraging staff to continue applying the measures and giving feedback on the ventilator-associated infection rates. Surveys evaluating ICU staff knowledge of evidence-based guidelines for the prevention of VAP were administered twice during the study.

2.5. Statistical analysis

Descriptive data were recorded as frequencies and percentages for categorical variables. Continuous variables were expressed as the mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR), depending on whether the data were normally or non-normally distributed. The incidence of overall VAP, VAT, and VARI was calculated as the number of cases of VAP, VAT, and VARI per 1000 ventilator-days, either through tracheostomy or endotracheal tube. The incidence of tracheostomy VAP, VAT, and VARI was calculated as the number of cases of VAP, VAT, and VARI per 1000 tracheostomy ventilator-days. Ventilator-free days and PICU free-days at 28, 60, and 90 days were also calculated. All patients who died in the PICU had zero PICU-free days and zero ventilator-free days. Patients who were discharged on positive pressure ventilation also had zero ventilator-free days. Patients with a

baseline requirement for MV were excluded from the analysis of ventilator-free days, and patients requiring PMV were excluded from the analyses of ventilator- and PICU-free days at 28 days.

To compare study periods between groups, a Pearson Chi-square test or Fisher's exact test was used for categorical variables and the Mann–Whitney *U*-test for continuous variables. All tests were two-tailed and a *p*-value of ≤ 0.05 was considered significant. To estimate the reduction in VAP, VAT, and VARI rates between the pre- and late post-intervention periods, the relative risk (RR) and 95% confidence interval (95% CI) were calculated. For MV and PICU length of stay, as well as PICU- and ventilator-free days at 28, 60, and 90 days, the change between periods was expressed by calculating Hodges–Lehmann median differences and their 95% CI. A stepwise logistic regression model, including variables that were statistically significant in the bivariate analysis, was performed to identify independent predictors of VARI and mortality. Odds ratios (OR) and 95% CI are reported.

All analyses were performed using STATA v. 13.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

3. Results

During the study period, 312 patients (20.9%) out of 1490 admitted to the PICU underwent invasive MV for longer than 48 h. Of these, 58 patients (18.5%) were ventilated for longer than 3 weeks (PMV) and 37 were carrying a tracheostomy (11.9%). Of the 312 patients, 95 were admitted during the pre-intervention period, 109 during the early post-intervention period, and 108 during the late post-intervention period. Table 1 shows the demographic and patient characteristics. A statistically significant difference between the pre- and late post-intervention periods was found only for pre-existing respiratory conditions.

A total of 47 VARI episodes (14 VAP and 33 VAT) were documented in 37 patients. Six patients developed two or more episodes of VARI and three developed both VAP and VAT. No VAT progressed to VAP. Thirty-two VARI episodes (68%) were documented in PMV patients and 18 VARI episodes (38.3%) in

Table 1

Baseline characteristics of patients presenting in the pre-intervention period (2010) and follow-up periods (2011 and 2012)

	2010 (n = 95)	2011 (n = 109)	2012 (n = 108)
Male sex, n (%)	55 (57.8%)	69 (63.3%)	61 (56.5%)
Age (years), mean (SD)	2.9 (4.19)	3.9 (5.09)	4.0 (5.10)
Diagnosis at admission, n (%)			
Surgical pathology	37 (38.9%)	40 (36.7%)	39 (36.1%)
Medical pathology	58 (62.1%)	69 (63.3%)	69 (63.9%)
Pre-existing conditions, n (%)			
Respiratory	4 (4.2%) ^a	8 (7.3%) ^a	18 (16.7%) ^a
Cardiovascular	40 (42.1%)	45 (41.3%)	38 (35.2%)
Neurological	3 (3.1%)	8 (7.3%)	8 (7.4%)
Renal/metabolic	2 (2.1%)	7 (6.4%)	3 (2.8%)
Gastrointestinal/liver	6 (6.3%)	8 (7.3%)	3 (2.8%)
Trauma	5 (5.3%)	1 (0.9%)	6 (5.5%)
Burn injury	2 (2.1%)	7 (6.4%)	3 (2.8%)
Immunocompromise	22 (23.1%)	17 (15.6%)	17 (15.7%)
None	21 (22.1%)	24 (22.0%)	23 (21.3%)
PELOD score, median (IQR)	13 (10–31)	13 (11–23)	12 (10.25–21)
Patients under ECMO, n (%)	2 (2.1%)	11 (10.1%)	9 (8.3%)
Patients with prolonged mechanical ventilation, n (%)	13 (13.7%)	20 (18.3%)	25 (23.1%)
Patients with tracheostomy, n (%)	8 (8.4%)	11 (10.1%)	18 (16.7%)

SD, standard deviation; PELOD score, Paediatric Logistic Organ Dysfunction score; IQR, interquartile range; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation.

^a *p* < 0.05.

patients with a tracheostomy. Overall, endotracheal, and tracheostomy VAP, VAT, and VARI rates are detailed in Table 2 and Figures 1 and 2. In the late post-intervention period, the overall VAP rate fell by 74.7% from baseline, from 4.14 to 1.05 episodes per 1000 ventilator-days (RR 0.25, 95% CI 0.04–1.18), whereas the VAP rate in tracheostomy-ventilated patients decreased from 8.16 to 0.65 cases per 1000 tracheostomy ventilator-days (RR 0.08, 95% CI 0.00–0.80). In contrast, the decline in VAT rates was not significant, either overall or in tracheostomized patients. A 2-day increase in median ventilator-free days at 28 days and an increase of more than 3 days in median PICU-free days at 28, 60, and 90 days

Table 2

Ventilator-associated respiratory infection rates and outcomes in the pre-intervention (2010) and follow-up periods (2011 and 2012)

	2010	2011	2012	RR or between-groups difference* (95% CI)	<i>p</i> -Value
Invasive mechanical ventilation days	1451	1867	2869		
Endotracheal ventilator days (rate)	961 (0.66)	1561 (0.84)	1332 (0.46)	0.701 (0.66–0.74)	<0.001
Tracheostomy ventilator days (rate)	490 (0.34)	306 (0.16)	1537 (0.54)	1.586 (1.46–1.72)	<0.001
Overall rates ^a					
VAP, episodes (rate)	6 (4.14)	5 (2.68)	3 (1.05)	0.253 (0.041–1.184)	0.088
VAT, episodes (rate)	10 (6.89)	8 (4.12)	15 (5.23)	0.759 (0.319–1.888)	0.628
VARI, episodes (rate)	16 (11.03)	13 (6.96)	18 (6.27)	0.569 (0.274–1.193)	0.143
Endotracheal rates ^b					
VAP, episodes (rate)	2 (2.07)	4 (2.56)	2 (1.50)	0.724 (0.052–9.984)	1.000
VAT, episodes (rate)	8 (8.30)	6 (3.84)	7 (5.26)	0.633 (0.195–1.998)	0.525
VARI, episodes (rate)	10 (10.37)	10 (6.41)	9 (6.76)	0.651 (0.234–1.784)	0.476
Tracheostomy rates ^c					
VAP, episodes (rate)	4 (8.16)	1 (3.27)	1 (0.65)	0.080 (0.002–0.805)	0.028
VAT, episodes (rate)	2 (4.08)	2 (6.54)	8 (5.23)	1.275 (0.254–12.327)	1.000
VARI, episodes (rate)	6 (12.24)	3 (9.8)	9 (5.86)	0.478 (0.152–1.633)	0.262
Duration of mechanical ventilation (days), median (IQR)	7 (4–12)	7 (4–15)	6.5 (4–17.5)		0.6646
Ventilator-free days at 28 days	21 (8–24)	22 (16.5–24)	23 (19–25)	2.0 (0–3)*	0.0049
Ventilator-free days at 60 days	52.5 (0–55)	52 (36.25–56)	53 (21.75–56)	0.5 (0–2)*	0.1177
Ventilator-free days at 90 days	82 (0–85)	82 (66.25–86)	83 (50.5–86)	1.0 (0–2)*	0.1087
PICU length of stay (days), median (IQR)	11 (8–21)	14 (8–28)	9.5 (6–22.75)		0.1301
PICU-free days at 28 days	15 (0–20)	15 (7.5–20)	19 (12.5–22.5)	4.0 (1–6)*	0.0006
PICU-free days at 60 days	45 (0–52)	44 (5.25–52)	48.5 (17–54)	3.5 (0–5)*	0.0255
PICU-free days at 90 days	75 (0–82)	74 (32.75–82)	78.5 (47–84)	3.5 (0–5)*	0.0252
PICU mortality, n (%)	27 (28.4%)	20 (18.3%)	18 (16.7%)	0.586 (0.35–1.00)	0.062

RR, relative risk; CI, confidence interval; VAP, ventilator-associated pneumonia; VAT, ventilator-associated tracheobronchitis; VARI, ventilator-associated respiratory infection; IQR, interquartile range; PICU, paediatric intensive care unit.

^a Number of ventilator-associated VAP, VAT, or VARI per 1000 ventilator-days.

^b Number of VAP, VAT, or VARI per 1000 endotracheal tube-days.

^c Number of ventilator-associated VAP, VAT, or VARI per 1000 tracheostomy ventilator-days.

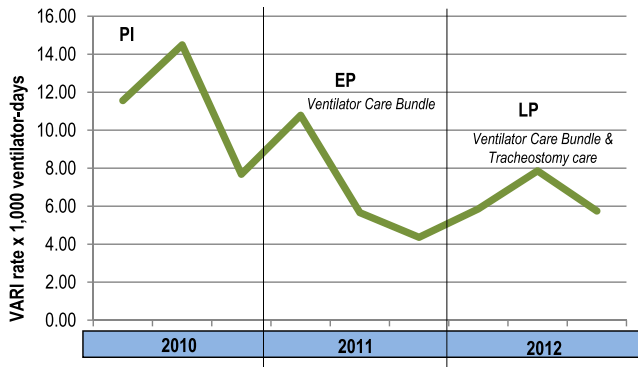


Figure 1. Overall ventilator-associated respiratory infection rates during the study period. VARI, ventilator-associated respiratory infection; PI, pre-intervention period; EP, early post-intervention period; LP, late post-intervention period.

($p < 0.05$) was observed throughout the study period. PICU mortality fell from 28.4% to 16.6% (RR 0.58, 95% CI 0.35–1.00).

Comparing VAP with VAT, the only statistically significant differences found between the groups were age (mean 21.9 months in VAT vs. 5 years in VAP; $p = 0.009$) and PICU mortality (17.4% in VAT vs. 54.5% in VAP; $p = 0.045$). There were no differences in tracheostomy, PMV, previous respiratory conditions, or ventilator- and PICU-free days.

During the study period, the median time to the development of VAT from the onset of MV or previous VARI increased significantly from 5.5 to 48 days (Table 3); however, this was not the case for VAP. Crude PICU mortality after a VARI episode was 27.6%. Gram-negative bacteria were the most common microorganisms isolated ($n = 31$, 65.9%), with *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia* predominating. Seven cases of VARI (14.8%) were polymicrobial.

Comparing VARI to non-VARI patients (Supplementary Material, Table S1), comorbidities were less frequent in patients who did not develop a VARI. Male sex, immunocompromise, higher PELOD, PMV, and tracheostomy were more frequent in VARI patients than in non-VARI patients. In these patients, tracheostomy

(OR 7.44, 95% CI 2.8–19.6) and PMV (OR 2.75, 95% CI 1.04–7.25) were the only independent risk factors associated with VARI. VARI was also significantly associated with higher mortality (35.1% vs. 16.4; $p = 0.011$). There were no statistically significant differences between groups in ventilator- and PICU-free days at 28 days, but at both 60 and 90 days there was a difference of 31 days in favour of the non-VARI group.

4. Discussion

This appears to be the first published study assessing the prevention of VAP and VAT after the implementation of a ventilator care bundle in children, including patients on PMV. Interestingly, the effect of the bundle on VAP and VAT was different. These results highlight the differences in behaviour of each ventilator-associated infection (VAT vs. VAP) according to the airway device (endotracheal vs. tracheostomy tube) and other quality-of-care indicators.

In recent years, the use of specific care bundles to control infection in the ICU has been demonstrated to be effective. Like catheter-related bloodstream infection rates, VAP rates have been proposed as a measure of a hospital's quality of care for critically ill patients. This has generated debate regarding the absence of a gold standard definition^{14,15} and the exclusion of PMV patients because of the policy of discharging them to long-term care facilities.¹⁶ Furthermore, VAT is a more frequent condition in children than VAP and is an important cause of morbidity and health resource consumption,^{5–7} which is consistent with the present results. However, VAT has only rarely been considered in these studies, as have PMV patients, who are significant consumers of healthcare resources.⁴ Since the prevalence of PMV in the PICU is also rising due to the increase in children with complex chronic conditions,¹⁷ it was decided to include these patients to give a more realistic evaluation of the preventability of VARI in children.

During the study period, the number of patients with previous respiratory diseases, overall ventilator-days, and tracheostomy ventilator-days increased. Despite this rise in risk factors post-intervention,¹⁸ it was possible to reduce the VAP rate after the implementation of the ventilator care bundle. The overall impact of

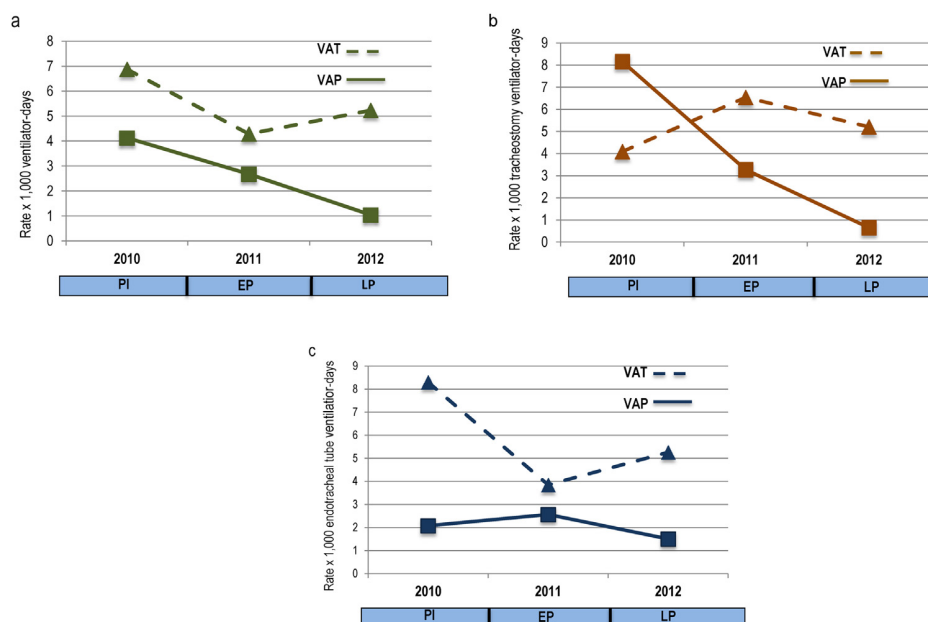


Figure 2. VAT and VAP rates: overall (a), tracheostomy (b), and endotracheal tube (c). VAT, ventilator-associated tracheobronchitis; VAP, ventilator-associated pneumonia; PI, pre-intervention period; EP, early post-intervention period; LP, late post-intervention period. Dashed line = VAT rates; solid line = VAP rates.

Table 3

Median time to the development of a ventilator-associated respiratory infection from the onset of mechanical ventilation or previous episode, during the pre-intervention period and the late post-intervention period.^a

	2010 Pre-intervention period	2012 Late post-intervention period	Between-groups difference (95% CI)	p-Value
Onset				
VAP	27 (9–56)	19 (4–115)	–8 (–76 to 104)	1
VAT	5.5 (2–11.5)	48 (24–93)	42.5 (3 to 65)	0.004
VARI	10.5 (3.25–32.5)	43.5 (15.5–93.5)	33 (1 to 65)	0.016

CI, confidence interval; VAP, ventilator-associated pneumonia; VAT, ventilator-associated tracheobronchitis; VARI, ventilator-associated respiratory infection.

^a Data are presented as the median (interquartile range).

the intervention was mostly due to a major reduction in VAP among tracheostomized patients, who represented only 11.9% of the population studied and 37.7% of MV days. Among these patients, VAP decreased by 60% after the introduction of the ventilator bundle and by a further 81% after the introduction of standardized stoma care and disinfection of the cannula. In contrast, VAP rates decreased by only 28% in patients ventilated through endotracheal tubes (275 of 312 patients, corresponding to 62.3% of MV days). This is well reflected in the fact that tracheostomy was found to be one of the significant factors associated with the development of a respiratory infection (OR 7.44, 95% CI 2.8–19.6). Until now, the role of tracheostomy as a risk factor for VAP or VAT in children has not been assessed and these are interesting data that suggest that tracheostomized children are at increased risk of ventilator respiratory infections, but that preventive measures may have a greater impact on them.

The fact that the closing of the vocal cords is preserved in most children undergoing tracheostomy, along with the difficulty in maintaining 30 to 45 head-of-bed elevation for small paediatric patients,¹⁹ could explain the lower effectiveness of the bundle on the endotracheal tube VAP rates.

Interestingly, each of the VARI responded differently to the bundle. Both endotracheal and tracheostomy VAT rates failed to decrease significantly. These results are in contrast with those of Muszynski et al., who reported a statistically significant decrease in VAT rates after the implementation of a ventilator care bundle for preventing VAT in a PICU, although they did not include specific items for VAT.⁷ The children on PMV included in the present study may explain these differences: 68% of VARI in the present series developed in patients on PMV, while the upper interquartile range of the duration of MV reported by these authors in their post-intervention period was 8.6 days. Applying a ventilator care bundle was not sufficient to significantly reduce VAT in the present study population; however, it was possible to delay the onset of VAT by 42.5 days. Thus, complete elimination of VAP and even VAT may be an unrealistic goal in a major referral hospital caring for complex patients on PMV.^{9,20,21} As pointed out by Klompas, we need to consider other indicators to establish the effectiveness of the ventilator care bundle, especially in these patients.¹⁵ Interestingly, the time to onset of VAP did not change significantly, whereas the time to onset of VAT was greatly delayed. These data suggest a different pathophysiology in VAP compared to VAT.²² No VAP developed in patients presenting VAT, in agreement with current pathophysiological concepts that the treatment of VAT may effectively prevent VAP.²³

The increase in median ventilator-free days and PICU-free days over the study period is also interesting, showing that the ventilator care bundle not only contributed to improved quality of care, but was also cost-saving. Considering only the cost of 1 day in the ICU (1500 Euro according to Spanish data),²⁰ a saving of 6000 Euro per patient and an overall saving of 648 000 Euro in days of PICU stay during the late post-intervention period was estimated. The lack of improvement in ventilator-free days at

60 and 90 days despite the increase in PICU-free days at 60 and 90 days was probably due to the fact that most PMV patients were discharged on MV. These patients, characterized by a higher burden of chronic conditions and a markedly prolonged stay, have a higher risk of VARI than others, as was shown in the present cohort and in agreement with some previous reports.^{3,14,21} On the other hand, Chelluri et al. showed that while the severity of illness is the primary risk factor for death within the first 14 days of ICU admission, comorbidities are among the primary risk factors after 14 days.²⁴ According to the results of the present study, VARI may contribute to this. During this study, although PELOD scores were similar in the pre-intervention and post-intervention periods, overall PICU mortality dropped from 28.4% to 16.6%.

This study has several limitations. First, it was a quasi-experimental study, with a level of evidence lower than a randomized trial. The current definitions of VAP and VAT are subject to a lack of a gold standard, but they are those used by the majority of authors. Second, adherence to the bundle was not assessed, and findings might be different for other adherence rates. Some confounding clinical practices were not standardized during the study period, such as sedation, tracheostomy timing, and PICU discharge criteria, thereby limiting generalization. It is therefore possible that observed changes were caused by pre-existing secular trends or secondary to initiatives unrelated to the intervention. However, the analyses were adjusted using detailed patient-level data including age, sex, pre-existing conditions, and PELOD score. Furthermore, even if the effect on VAP and VAT was caused by something other than the intervention, the primary goal of this study was to assess the preventability of VAT and VAP when including children on PMV, rather than to test the effectiveness of the bundle per se. Additionally, this was a single-centre study, thus the results cannot be extrapolated to cohorts with a different case mix. Future research should focus on VARI instead of only VAP and should not be limited to low-risk children, but should also include tracheostomized children and those on PMV.

In conclusion, this first prospective analysis of the preventability of ventilator-associated infections in children, including those on PMV, showed that the implementation of a ventilator care bundle had different effects on VAP and VAT, diminishing VAP rates and delaying VAT onset. Furthermore, it resulted in a reduced healthcare resource use. The effect also was different depending on the airway device. Tracheostomized children were at increased risk of ventilator respiratory infections, but preventive measures had a greater impact on them.

Acknowledgements

We thank all the healthcare workers of the Hospital Vall d'Hebron PICU for their participation, commitment, and excellent team working.

This research was carried out as part of a PhD programme in Health Science at the Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

Funding: This work was partially supported by the National Institutes of Health (FISS PI14/1296), AGAUR 2014-SGR-278, and CIBERES. No other external funding was received for this study.

Conflict of interest: YP, MP, MC, AG, JAR, and JB have no conflicts of interest to disclose. JR has served on the speakers' bureau and as a consultant for Cubist, BAYER, Medimmune, Pfizer, and ARIDIS.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2016.09.021>.

References

1. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med* 2006;**355**:2725–32.
2. IHI proposes six patient safety goals to prevent 100,000 annual deaths. *Qual Lett Healthc Lead* 2005;**17**:11–2. 1.
3. Shahin J, Bielinski M, Guichon C, Flemming C, Kristof AS. Suspected ventilator-associated respiratory infection in severely ill patients: a prospective observational study. *Crit Care* 2013;**17**:R251.
4. Cox CE, Carson SS, Lindquist JH, Olsen MK, Govert JA, Chelluri L. Quality of Life after Mechanical Ventilation in the Aged (QOL-MV) investigators. Differences in one-year health outcomes and resource utilization by definition of prolonged mechanical ventilation: a prospective cohort study. *Crit Care* 2007;**11**:R9.
5. Mhanna MU, Elsheikh IS, Super DM. Risk factors and outcome of ventilator associated tracheitis (VAT) in pediatric trauma patients. *Pediatr Pulmonol* 2013;**48**:176–81.
6. Tamma PD, Turnbull AE, Milstone AM, Lehmann CU, Sydnor ER, Cosgrove SE. Ventilator-associated tracheitis in children: does antibiotic duration matter? *Clin Infect Dis* 2011;**52**:1324–31.
7. Muszynski JA, Sartori J, Steele L, Frost R, Wang W, Khan N, et al. Multidisciplinary quality improvement initiative to reduce ventilator-associated tracheobronchitis in the PICU. *Pediatr Crit Care Med* 2013;**14**:533–8.
8. Wood D, McShane P, Davis P. Tracheostomy in children admitted to paediatric intensive care. *Arch Dis Child* 2012;**97**:866–9.
9. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008;**36**:309–32.
10. Foglia E, Meier MD, Elward A. Ventilator-associated pneumonia in neonatal and pediatric intensive care unit patients. *Clin Microbiol Rev* 2007;**20**:409–25.
11. Rello J, Lisboa T, Koulentis D. Respiratory infections in patients undergoing mechanical ventilation. *Lancet Respir Med* 2014;**9**:764–74.
12. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Proulx F, Grandbastien B, Cotting J, et al. Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study. *Lancet* 2003;**362**:192–7.
13. MacIntyre NR, Epstein SK, Carson S, Scheinhorn D, Christopher K, Muldoon S. Management of patients requiring prolonged mechanical ventilation. Report of a NAMDRG Consensus Conference. *Chest* 2005;**128**:3937–54.
14. Blot S, Lisboa T, Angles R, Rello J. Prevention of VAP: is a zero rate possible? *Clin Chest Med* 2011;**32**:591–9.
15. Klompas M. Is a ventilator-associated pneumonia rate of zero really possible? *Curr Opin Infect Dis* 2012;**25**:176–82.
16. Kahn JM, Benson NM, Appleby D, Carson SS, Iwashyna TJ. Long-term acute care hospital utilization after critical illness. *JAMA* 2010;**303**:2253–9.
17. Edwards JD, Houtrow AJ, Vasilevskis EE, Rehm RS, Markovitz BP, Graham RJ, et al. Chronic conditions among children admitted to a U.S. PICUs: their prevalence and impact on risk for mortality and prolonged length of stay. *Crit Care Med* 2012;**40**:2196–203.
18. Simpson VS, Bailey A, Higgerson RA, Christie LM. Ventilator-associated tracheobronchitis in a mixed medical/surgical pediatric ICU. *Chest* 2013;**144**:32–8.
19. Bradley JS. Considerations unique to pediatrics for clinical trial design in hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010;**51**:S136–43.
20. Bittner MI, Donnelly M, van Zanten AR, Andersen JS, Guidet B, Trujillano Cabello JJ, et al. How is intensive care reimbursed? A review of eight European countries. *Ann Intensive Care* 2013;**3**:37.
21. Donahoe MP. Current venues of care and related costs for the chronically critically ill. *Respir Care* 2012;**57**:867–88.
22. Dickson RP, Erb-Downward JR, Huffnagle GB. Towards an ecology of the lung: new conceptual models of pulmonary microbiology and pneumonia pathogenesis. *Lancet Respir Med* 2014;**2**:238–46.
23. Craven DE, Chroneou A, Zias N, Hjalmarson KI. Ventilator-associated tracheobronchitis: the impact of targeted antibiotic therapy on patient outcomes. *Chest* 2009;**135**:521–8.
24. Chelluri L, Im KA, Belle SH, Schulz R, Totondi AJ, Donahoe MP, et al. Long-term mortality and quality of life after prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2004;**32**:61–9.

Artículo 2

Peña-López Y, Pujol M, Campins M, Lagunes L, Balcells J, Rello J

Assessing prediction accuracy for outcomes of ventilator-associated events and infections in critically ill children: a prospective cohort study.

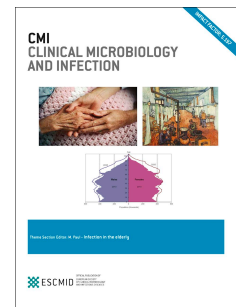
Clinical Microbiology and Infection 2017, 52:43-8.

PMID: 29031787. doi: 10.1016/j.cmi.2017.10.004

Accepted Manuscript

Assessing prediction accuracy for outcomes of ventilator-associated events and infections in critically ill children: A prospective cohort study.

Yolanda Peña-López, MD, Montserrat Pujol, MD, Magda Campins, MD, PhD, Leonel Lagunes, MD, Joan Balcells, MD, Jordi Rello, MD, PhD



PII: S1198-743X(17)30541-4

DOI: [10.1016/j.cmi.2017.10.004](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.10.004)

Reference: CMI 1088

To appear in: *Clinical Microbiology and Infection*

Received Date: 26 June 2017

Revised Date: 17 September 2017

Accepted Date: 3 October 2017

Please cite this article as: Peña-López Y, Pujol M, Campins M, Lagunes L, Balcells J, Rello J, Assessing prediction accuracy for outcomes of ventilator-associated events and infections in critically ill children: A prospective cohort study., *Clinical Microbiology and Infection* (2017), doi: 10.1016/j.cmi.2017.10.004.

This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

Assessing prediction accuracy for outcomes of ventilator-associated events and infections in critically ill children: A prospective cohort study.

Yolanda Peña-López, MD¹; Montserrat Pujol, MD¹; Magda Campins, MD, PhD²; Leonel Lagunes³; MD, Joan Balcells, MD¹; Jordi Rello, MD, PhD⁴.

¹Pediatric Critical Care Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Universitat Autònoma de Barcelona, Passeig de la Vall d'Hebron 119-129; 08035 Barcelona, Spain.

²Department of Preventive Medicine and Epidemiology, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Passeig de la Vall d'Hebron 119-129; 08035 Barcelona, Spain.

³Vall d'Hebron Institut de Recerca, European Study Group of Infections in Critically Ill Patients (ESGCIPI), Passeig de la Vall d'Hebron 129, 08035 Barcelona, Spain.

⁴Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERES), Vall d'Hebron Institute of Research, European Study Group of Infections in Critically Ill Patients (ESGCIPI), Passeig de la Vall d'Hebron 129, AMI-14; 08035 Barcelona, Spain.

Abstract Count: 250 **Word Count:** 2,499.

Correspondence: jrello@crips.es

^cPasseig de la Vall d'Hebron 129, AMI-14; 08035 Barcelona, Spain

Telephone and fax numbers 0034.93.274.6020, 0034.93.489.4893

Authors' ORCID ID

Yolanda Peña ORCID ID: 000-0001-5381-4858, Magda Campins ORCID ID: 0000-0002-8841-6195, Leonel Lagunes ORCID ID: 0000-0003-2517-8000, Joan Balcells ORCID ID: 0000-0002-8341-6508, Jordi Rello ORCID ID: 0000-0003-0676-6210.

ABSTRACT (250 words)

Objectives: To assess the prediction accuracy of 2008 Center for Disease Control and Prevention (CDC) definitions for ventilator-associated pneumonia (VAP)/ventilator-associated tracheobronchitis (VAT), 2013-CDC definitions for ventilator-associated events (VAE) and a new VAE algorithm (Ped-VAE) in children.

Methods: Prospective 13-month cohort study at a multidisciplinary Pediatric Intensive Care Unit (PICU). Primary end-points were duration of ventilation episode, PICU/hospitalization length of stay from episode (LOS), and episode mortality. Episodes without VAE (or VAP/VAT) served as comparison groups.

Results: 108 episodes of ventilation (99 children) with 2,554 ventilator-days were assessed. In episodes not meeting 2008-CDC definitions, a median of 6 ventilator-days (PICU stay 11 days) was documented (with 8 deaths), not significantly different from episodes not meeting VAE or Ped-VAE definitions. Using 2008-CDC criteria, 11 (10.2%) respiratory infections (8 tracheobronchitis) were identified, 7 VAEs using 2013-CDC criteria (6.4%), and 29 (26.8%) using Ped-VAE criteria (RR vs 2008 CDC criteria 2.58 (95%CI 1.36-4.91). In contrast with their comparison groups, episodes meeting 2008-CDC criteria did not significantly predict outcomes, whereas VAEs (only 4 possible VAPs) were associated with significantly more ventilation/PICU LOS (12-day/8-day increase) and 6-fold increase in mortality. Ped-VAE did not increase mortality but it was associated with 4-day increase in ventilation and PICU LOS, with 10 possible VAPs and atelectasis (9/12) as the main pediatric ventilator-associated condition.

Conclusions: 2008-CDC criteria did not predict outcomes, whereas VAE only identified very severe events. The Ped-VAE algorithm had more accuracy predicting outcomes by characterizing lower oxygenation changes and identifying hypoxemia severity, a major driver for management.

KEY WORDS

Ventilator-associated event (VAE); ventilator-associated condition (VAC); ventilator-associated pneumonia (VAP); ventilation-associated tracheobronchitis (VAT); respiratory infections; children; hypoxemia.

INTRODUCTION

In 2013, changes were introduced in the Center for Disease Control and Prevention (CDC) surveillance definitions, with ventilator-associated pneumonia (VAP) being replaced by “ventilator-associated events” (VAE) [1]. Ventilator-associated tracheobronchitis (VAT), which represents an important source of antibiotic use in the Pediatric Intensive Care Unit (PICU) [2-4], was omitted, and the focus shifted from respiratory infections to other preventable conditions related to mechanical ventilation which may predict outcomes. Subjective items (such as chest X-ray) were removed and the emphasis was placed on respiratory worsening, properly defined by two well-documented ventilator settings: ≥ 0.2 increase in FiO_2 or a positive end-expiratory pressure (PEEP) of $\geq 3 \text{ cm H}_2\text{O}$ sustained for ≥ 2 days.

Only a few retrospective studies of VAE in children are available, and their results are inconsistent [5-8]. Two variations of VAE definitions for pediatric populations have been proposed but they have not been prospectively validated [6,9-10]. As a consequence, the real prediction for outcomes of intensive care definitions of ventilator-associated events and infections in children remains unknown.

Most children in the PICU present good baseline conditions and can withstand mechanical complications better than children suffering from chronic conditions, or adults. Moreover, acute lobar collapse is an important cause of quickly-solvable ventilator-associated hypoxemia; since it has been identified as the most frequent complication of mechanical ventilation in children [11], a shorter recovery time in pediatric VAE is also expected. Thus, a pediatric algorithm is required with less restrictive breakpoints than the 2013-CDC definitions, which are only validated for adults. Our hypothesis was that a new Pediatric Ventilator-Associated Event (Ped-VAE) algorithm would prove to be a better tool for identifying deterioration in mechanically ventilated children than the current VAE algorithm defined for adults.

The primary objective was to carry out a prospective comparison of clinical outcomes using the 2008-CDC definitions, the new 2013-CDC definitions (VAE) and a modified Ped-VAE algorithm in a children’s Intensive Care Unit. The 2008-CDC definitions and a tier from the Ped-VAE algorithm (pediatric possible ventilator-associated pneumonia, Ped PVAP) were also compared. A secondary objective was to compare the incidence of 2008-CDC definitions (VAP, VAT), VAE, and Ped-VAE.

MATERIALS AND METHODS

Study design and setting

A 13-month prospective study in a cohort of patients admitted to a 16-bed multidisciplinary PICU of a tertiary care pediatric hospital in Barcelona from February 2015 to March 2016.

Data collection and definitions

All children admitted to the PICU who received invasive mechanical ventilation for ≥ 48 hours were eligible. Exclusion criteria were age > 18 years, previous ventilation, extracorporeal life support and right-to-left shunt or pulmonary hypertension.

Ventilator-associated respiratory infection included VAP and VAT, as defined elsewhere [12]. Cases of VAP or VAT were recorded according to 2008-CDC criteria [13-14]. The current adult definitions for ventilator-associated events implemented in the CDC's 2013 National Healthcare Safety Network and its 2014 update [1,15] were assessed. There are three definition tiers within the VAE algorithm: 1) ventilator-associated condition (VAC), 2) infection-related ventilator-associated complication (IVAC), and 3) possible pneumonia (PVAP). VAE and Ped-VAE only differ in terms of their definition of VAC. We modified definitions of pediatric VAC (Ped-VAC) by expanding on Cirulis et al.'s definition: increase in PEEP of ≥ 2 cm H₂O instead of 3 cm H₂O, and change in the ventilator settings sustained for ≥ 1 day instead of ≥ 2 days [6], with an additional modification: increase in FiO₂ of 0.15 plus an increase in PEEP of ≥ 1 cm H₂O sustained for ≥ 1 day. (**Figure 1**).

An episode of ventilation was defined by the number of consecutive days during which the patient was ventilated. A period of at least one calendar day off the ventilator, followed by re-initiation of ventilation, defined a new episode of ventilation [1]. The incidence rates of VAE, VAC, IVAC and PVAP were expressed as cases per 1,000 ventilator-days, and cumulative incidence was calculated as the number of cases per 100 ventilation episodes.

Clinical and demographic information, including the Pediatric Risk of Mortality III (PRISM III) score [16] were recorded. Duration of ventilation was defined as number of days from the time ventilation was first initiated during a given ventilation episode. Prolonged ventilation was defined as the need for ≥ 21 consecutive days of mechanical ventilation for ≥ 6 hours per day [17]. PICU and hospitalization length of stay (LOS) were calculated from the start of the ventilation episode to PICU/hospital discharge.

Death during the ventilation episode or within 24h after withdrawal of ventilation was recorded as mortality episode.

The study was conducted in accordance of to the principles of the Declaration of Helsinki and ethical approval from the Institutional Review Board (protocol number PR (AG)28/2014).

Statistical Analysis

Descriptive data were presented as frequencies and percentages for categorical variables. Continuous variables were expressed as medians and inter-quartile range. The t test or Mann-Whitney test was used for comparison of continuous variables, whereas the Chi-Square test or the Fisher exact test was used to compare categorical variables. Clustered Wilcoxon rank sum test was used for clustered data following the Datta-Satten method. All analyses were performed using R-package. P values < 0.05 were considered statistically significant. Relative Risks and 95% confidence intervals were calculated.

RESULTS

During the study period, 143 out of 656 children admitted to the PICU (21.8%) underwent invasive mechanical ventilation for ≥ 48 hours. Forty-four patients presented exclusion criteria and finally 99 (108 episodes of mechanical ventilation) with 2,554 ventilator-days were assessed (**Fig. S1**). **Table 1** shows the demographic and patient characteristics.

Eleven ventilator-associated respiratory infections according to 2008-CDC criteria (10.2%; 4.3 per 1,000 ventilator-days) were identified. Only three were VAP (2.8%; 1.17 per 1,000 ventilator-days) and eight were VAT (7.4%; 3.13 per 1,000 ventilator-days). Seven VAE episodes (6.5%; 2.74 per 1,000 ventilator-days) and 29 pediatric VAE (Ped-VAE) episodes (26.8%, 11.34 per 1,000 ventilator-days) were documented in seven and 25 patients respectively when using 2013-CDC and our new pediatric algorithm criteria. The risk ratio of occurring a Ped-VAE during an episode of mechanical ventilation compared to 2008-CDC criteria was 2.58 (95%CI 1.36-4.91). Incidences of VAE (VAC, IVAC, and PVAP) according to 2013-CDC criteria and our new pediatric algorithm (Ped-VAE; Ped-VAC, Ped-IVAC, and Ped-PVAP) are detailed in **Figure 2**.

Episodes of ventilation that did not meet 2008-CDC, VAE or Ped-VAE criteria had similar duration (6 days), PICU LOS, and mortality, and served as comparison groups for the respective group (**Table S1**). There were no statistically significant differences in outcomes between episodes that met

2008-CDC criteria and those that did not. In contrast, VAE was associated with a significant increase in ventilation duration (12 days), PICU LOS (8 days), and 6-fold increase in PICU mortality compared with episodes that did not meet VAE criteria. Ped-VAE episodes were associated with significant increases in ventilation duration and PICU LOS (4 days) compared with episodes that did not meet Ped-VAE criteria (**Table 2**).

Table S2 shows the clinical correlation between 2008-CDC ventilator-associated infection criteria, possible VAP (PVAP), and pediatric possible PVAP (Ped-PVAP). Two out of three VAP and five out of eight VAT did not meet criteria for either PVAP or pediatric PVAP. Two out of four PVAP and six out of ten pediatric PVAP did not meet criteria for 2008-CDC ventilator-associated respiratory infection, in view of the absence of any change in tracheal secretions. Regarding episodes that met 2008-CDC criteria for ventilator-associated infection (n=11) or pediatric PVAP (n=10), the groups had similar age and PRISM III scores and similar proportions of patients with pre-existing conditions, intubation for elective surgery, prolonged ventilation and tracheostomy. There were no statistically significant differences in time to fulfill diagnostic criteria from ventilation onset (median of 4 days in both groups). Episodes that met 2008-CDC ventilator-associated infection criteria had similar outcomes to episodes that did not; in contrast, Ped-PVAP was associated with significant increases in ventilation duration (4.5-days) and PICU LOS (6 days) compared with episodes that did not meet Ped-PVAP criteria (**Tables S3 and S4**).

DISCUSSION

This is the first prospective study to assess the prediction accuracy on outcomes of ventilator-associated events in children. Our data show a limitation of these definitions for predicting clinical outcomes, emphasizing that hypoxemia severity is a more important variable than previously reported, needing to be carefully monitored. Indeed, our findings do not support the use of VAE criteria in children because they select only the most severe cases. Conversely, our data support the use of a definition of VAE ("Ped-VAE") using modified ventilator monitoring settings, which is less restrictive and has greater prediction accuracy for outcomes than the 2008 and 2013-CDC definitions without effect on mortality. Our findings suggest that further advances should take into account various severity of illness, monitoring changes of ventilator parameters consequence of small variations in hypoxemia.

To date, two variations of the new definitions have been proposed for pediatric populations. Based on expert opinion, Cocoros et al. [9] concluded that VAE definitions were unsuitable for the pediatric population, and they replaced the positive end-expiratory pressure (PEEP) item used in the definition of VAC with another ventilator setting, mean airway pressure (MAP). These authors conducted a retrospective analysis of the different options of FiO₂ and MAP and outcomes in ventilated patients at cardiac, neonatal and pediatric ICUs in six US hospitals and finally proposed a uniform definition of ventilator-associated condition for newborns and children. Nevertheless, they did not compare their proposal with either the 2008-CDC or VAE definitions. The benefits of their definition were not tested, and the final decision of the new definition was reached by searching for a “reasonable” event rate – one that would inform of all possible opportunities for improvement, rather than rely on clinical correlation or outcomes. Concurrently, Cirulis et al. [6] tested the 2008-CDC definitions (VAP) and VAE, and proposed a new pediatric definition of ventilator-associated condition, introducing a slight modification in PEEP values and timing. However, the study was retrospective and carried out in children with traumatic brain injury, a highly specific population; what is more, the 2008-CDC definition of VAT was not considered.

The weakness of the VAE definition and of both previous pediatric definitions of ventilator-associated conditions is that some episodes of deterioration can be missed in the case of slight increases in both FiO₂ and PEEP/MAP. Furthermore, this procedure is also a potential way to manipulate rates, as it has already been pointed out [18]. We sought to minimize this risk by including an increase FiO₂ of 0.15 plus an increase of ≥ 1 cm H₂O PEEP in our Ped-VAE algorithm. Lastly, neither the VAE definition nor the previously proposed pediatric modifications have been validated prospectively in children.

Mortality prediction of VAE definition is greater in children than in adults [5,7,19]. This observation, along with the lower rates of VAE found in the pediatric population compared with adults [19,20], confirms that the application of VAE criteria in children selects only the most severe cases. As in adult and other pediatric studies, possible pneumonia is the most frequent event when we apply VAE or Ped-VAE criteria in children [5,7,20,21]. But children differ from adults in that IVAC is less prevalent and atelectasis is the most frequent cause of VAC in children. This may be associated with the fact that children present atelectasis more frequently than pulmonary edema and that the incidence of ARDS in the PICU is lower than in adults [5,11,22].

The third tier of the VAE algorithm, possible VAP (PVAP), has not been assessed in children or in adults and its correlation with respiratory infection definitions other than VAP has not been documented.

Traditionally, VAP has attracted the most attention but VAT has been identified as an important source of ICU and PICU morbidity, being more frequent in children than VAP [2,23,24]. Comparing Ped-PVAP and the sum of VAT and VAP (2008-CDC definitions) in our children cohort, we found their incidence to be similar but we did not find a good clinical correlation: most VATs occur in patients with respiratory good status and do not meet Ped-VAE criteria. The impact of this group of VAT with good respiratory status on outcomes is null, so the key factor is hypoxemia [25]. In addition to VAP, pediatric possible VAP (Ped-PVAP) also includes VAT, which presents with hypoxemia or clinical worsening in previously hypoxemic children: these VAT have a real impact on outcomes and they need to be treated in order to avoid patient deterioration. Our new Ped-VAE algorithm seems to clarify the question of whether all cases of tracheobronchitis in mechanically ventilated children require antibiotic therapy [26] and helps to establish the duration of the treatment [27], taking account of their prediction of outcomes, in line with Klompas et al. [28].

This study has several limitations. First, the small cohort size limits its statistical power, given the low incidence of events even when the new pediatric definition was applied. Second, its design means that the results cannot be extrapolated to different case-mix or severity. Third, we could not compare our pediatric algorithm with the definition based on MAP [10], because MAP was not recorded. Moreover, high-frequency ventilation is commonly used as a rescue therapy; this means that our pediatric algorithm makes it possible to detect the ventilator-associated event that triggers the change from conventional to high-frequency ventilation. Only if there is a new worsening episode at the earliest 14 days after the first VAE, and if the patient was not once again under conventional ventilation, might this new VAE be missed, according to 2013-VAE definitions and our pediatric VAE algorithm [1,15]. Finally, the study design may raise concerns about the blinding, but cases meeting 2008-CDC criteria were validated by study investigator (MP) remaining blinded for the 2013-CDC and Ped-VAE algorithm. The strengths of our study are its prospective design and its focus on outcomes rather than on rates alone. Clinical correlations are also analyzed.

Our study has implications for clinical practice and research. First, the new pediatric VAE succeed in predicting PICU outcomes, in contrast to the 2008-CDC criteria (including VAT episodes), which are more prevalent than VAP in children. Its prediction accuracy, its objectiveness, and the minimized susceptibility to manipulation make the new pediatric algorithm suitable for use in critically ill children. Second, research should be focused on identifying objective indicators; a new gold standard is needed,

and the Ped-PVAP fulfills the requirements of clinical correlation and objectiveness to become the new gold standard for ventilator-related infections in children. Future studies should focus on the applicability of the new pediatric VAE, stratify by different severities, and should include tracheostomized children undergoing prolonged ventilation.

CONCLUSIONS

The 2008-CDC criteria failed to predict outcomes. VAE only identified very severe events: it was associated with high increase in ventilation period and PICU LOS but also with 6-fold increase episode mortality. In contrast, an adapted VAE definition with ventilator settings more sensitive to identify small variations in hypoxemia was able to identify cases of atelectasis, the most common VAEs along with possible VAP, having a significant effect on ventilator period and PICU LOS without increasing episode mortality. This new Ped-VAE algorithm may be incorporated when monitoring ventilated children, contributing to identify differences in hypoxemia severity as a major driver for management.

FUNDING

This study was funded in part by Grants from the European Study Group of Infections in Critically Ill Patients (ESGCIP), (European Society of Intensive Care Medicine, Basel, Switzerland) and Programa Corporativo de Investigación en Neumonía (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias, CIBERES; Fondo Europeo Desarrollo Regional, Instituto Salud Carlos III, Madrid)

TRANSPARENCY DECLARATION

YP, MP, MC, LL, and JB have no conflicts of interest to disclose. JR has served on the speakers' bureau and as a consultant for Cubist, BAYER, Medimmune, Pfizer and ARIDIS.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Silvia Moyano, Sergio Ramírez, and Joana Martínez for their technical assistance and Michael Maudsley for help with the English. We also thank Miriam Mota and Santiago Pérez-Hoyos from the Statistics and Bioinformatics Unit (UEB) at Vall d'Hebron Research Institute (VHIR) for the statistical analysis. This research was carried out as part of a PhD programme in Health Science at the Universitat Autònoma de Barcelona, Spain. This study was endorsed by the European Study Group of Infections in Critically Ill Patients (ESGCIP).

REFERENCES

1. Klompas M. Complications of mechanical ventilation--the CDC's new surveillance paradigm. *N Engl J Med* 2013;368:1472–5. doi: 10.1056/NEJMp1300633
2. Wheeler DS, Whitt JD, Lake M, Butcher J, Schulte M, Stalets E. A Case-Control Study on the Impact of Ventilator-Associated Tracheobronchitis in the PICU. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16:565–71. doi: 10.1097/PCC.0000000000000405
3. Simpson VS, Bailey A, Higgerson RA, Christie LM. Ventilator-associated tracheobronchitis in a mixed medical/surgical pediatric ICU. *Chest* 2013;144:32–8. doi: 10.1378/chest.12-2343
4. Beardsley AL, Rigby MR, Bogue TL, Nitu ME, Benneyworth BD. The Incidence of Ventilator-Associated Infections in Children Determined Using Bronchoalveolar Lavage. *Glob Pediatr Health* 2015;2:2333794X15580771. doi: 10.1177/2333794X15580771
5. Phongjitsiri S, Coss-Bu J, Kennedy C, Silva J, Starke J, Graf J, et al. The Centers for Disease Control and Prevention's New Definitions for Complications of Mechanical Ventilation Shift the Focus of Quality Surveillance and Predict Clinical Outcomes in a PICU. *Crit Care Med* 2015;43:2446–51. doi: 10.1097/CCM.0000000000001261
6. Cirulis MM, Hamele MT, Stockmann CR, Bennett TD, Bratton SL. Comparison of the New Adult Ventilator-Associated Event Criteria to the Centers for Disease Control and Prevention Pediatric Ventilator-Associated Pneumonia Definition (PNU2) in a Population of Pediatric Traumatic Brain Injury Patients. *Pediatr Crit Care Med* 2016;17:157–64. doi: 10.1097/PCC.0000000000000590
7. Iosifidis E, Chochliourou E, Violaki A, Chorafa E, Psachna S, Roumpou A, et al. Evaluation of the New Centers for Disease Control and Prevention Ventilator-Associated Event Module and Criteria in Critically Ill Children in Greece. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016;37:1162–6. doi: 10.1017/ice.2016.135
8. Beardsley AL, Nitu ME, Cox EG, Benneyworth BD. An Evaluation of Various Ventilator-Associated Infection Criteria in a PICU. *Pediatr Crit Care Med* 2016;17:73–80. doi: 10.1097/PCC.0000000000000569
9. Cocoros NM, Kleinman K, Priebe GP, Gray JE, Logan LK, Larsen G, et al. Ventilator-Associated Events in Neonates and Children--A New Paradigm. *Crit Care Med* 2016;44:14–22. doi: 10.1097/CCM.0000000000001372
10. Cocoros NM, Priebe GP, Logan LK, Coffin S, Larsen G, Toltzis P, et al. A Pediatric Approach to Ventilator-Associated Events Surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017;38:327–33. doi: 10.1017/ice.2016.277
11. Principi T, Fraser DD, Morrison GC, Farsi SA, Carrelas JF, Maurice EA, et al. Complications of mechanical ventilation in the pediatric population. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:452–7. doi: 10.1002/ppul.21389
12. Rello J, Lisboa T, Koulenti D. Respiratory infections in patients undergoing mechanical ventilation. *Lancet Respir Med* 2012;2:764–74. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70171-7
13. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008;36:309–32. doi: 10.1016/j.ajic.2008.03.002
14. Foglia E, Meier MD, Elward A. Ventilator-associated pneumonia in neonatal and pediatric intensive care unit patients. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:409–25, table of contents. doi: 10.1128/CMR.00041-06
15. Magill SS, Rhodes B, Klompas M. Improving ventilator-associated event surveillance in the National Healthcare Safety Network and addressing knowledge gaps: update and review. *Curr Opin Infect Dis* 2014;27:394–400. doi: 10.1097/QCO.0000000000000083

16. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. PRISM III: an updated Pediatric Risk of Mortality score. *Crit Care Med* 1996;24:743–52.
17. MacIntyre NR, Epstein SK, Carson S, Scheinhorn D, Christopher K, Muldoon S, et al. Management of patients requiring prolonged mechanical ventilation: report of a NAMDRG consensus conference. *Chest* 2005;128:3937–54. doi: 10.1378/chest.128.6.3937
18. Lilly CM, Landry KE, Sood RN, Dunnington CH, Ellison RT, Bagley PH, et al. Prevalence and test characteristics of national health safety network ventilator-associated events. *Crit Care Med* 2014;42:2019–28. doi: 10.1097/CCM.0000000000000396
19. Magill SS, Li Q, Gross C, Dudeck M, Allen-Bridson K, Edwards JR. Incidence and Characteristics of Ventilator-Associated Events Reported to the National Healthcare Safety Network in 2014. *Crit Care Med* 2016;44:2154–62. doi: 10.1097/CCM.0000000000001871
20. Fan Y, Gao F, Wu Y, Zhang J, Zhu M, Xiong L. Does ventilator-associated event surveillance detect ventilator-associated pneumonia in intensive care units? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2016;20:338. doi: 10.1186/s13054-016-1506-z
21. Bouadma L, Sonnevile R, Garrouste-Orgeas M, Darmon M, Souweine B, Voiriot G, et al. Ventilator-Associated Events: Prevalence, Outcome, and Relationship With Ventilator-Associated Pneumonia. *Crit Care Med* 2015;43:1798–806. doi: 10.1097/CCM.0000000000001091
22. Schouten LR, Veltkamp F, Bos AP, van Woensel JB, Serpa Neto A, Schultz MJ, et al. Incidence and Mortality of Acute Respiratory Distress Syndrome in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 2016;44:819–29. doi: 10.1097/CCM.0000000000001388
23. Muszynski JA, Sartori J, Steele L, Frost R, Wang W, Khan N, et al. Multidisciplinary quality improvement initiative to reduce ventilator-associated tracheobronchitis in the PICU. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14:533–8. doi: 10.1097/PCC.0b013e31828a897f
24. Peña-López Y, Pujol M, Campins M, González-Antelo A, Rodrigo JA, Balcells J, et al. Implementing a care bundle approach reduces ventilator-associated pneumonia and delays ventilator-associated tracheobronchitis in children: differences according to endotracheal or tracheostomy devices. *Int J Infect Dis* 2016;52:43–8. doi: 10.1016/j.ijid.2016.09.021
25. Farias JA, Frutos-Vivar F, Casado Flores J, Siaba A, Retta A, Fernández A, et al. [Factors associated with the prognosis of mechanically ventilated infants and children. An international study]. *Med Intensiva* 2006;30:425–31.
26. Willson DF, Hoot M, Khemani R, Carrol C, Kirby A, Schwarz A, et al. Pediatric Ventilator-Associated Infections: The Ventilator-Associated INfection Study. *Pediatr Crit Care Med* 2017;18:e24–34. doi: 10.1097/PCC.0000000000001001
27. Tamma PD, Turnbull AE, Milstone AM, Lehmann CU, Sydnor ER, Cosgrove SE. Ventilator-associated tracheitis in children: does antibiotic duration matter? *Clin Infect Dis* 2011; 52:1324–31. doi: 10.1093/cid/cir203
28. Klompas M, Li L, Menchaca JT, Gruber S, Centers for Disease Control and Prevention Epicenters Program. Ultra-Short-Course Antibiotics for Patients With Suspected Ventilator-Associated Pneumonia but Minimal and Stable Ventilator Settings. *Clin Infect Dis* 2017;64:870–6. doi: 10.1093/cid/ciw870

Table and Figure legends.

Table 1. Baseline patient characteristics

Table 2. Episodes of mechanical ventilation: classification and outcomes according to 2008-CDC definitions, 2013-CDC criteria and the new pediatric algorithm

Table S1. PRISM III and Outcomes of episodes that do not meet 2008-CDC, VAE or Ped-VAE definitions.

Table S2. Infectious episodes: comparison between 2008-CDC definitions, 2013-CDC criteria, and the new pediatric algorithm

Table S3. PRISM III and Outcomes of 2008-CDC definitions versus Ped-PVAP episodes

Table S4. PRISM III and Outcomes of Ped-PVAP versus no Ped-PVAP episodes

Fig. 1 Ventilator-associated event definitions VAE= Ventilator-associated Event; VAC= Ventilator-Associated Condition; Ped-VAC= Pediatric Ventilator-Associated Condition; IVAC= Infectious-related Ventilator-Associated Complication; Ped-IVAC= Pediatric Infectious-related Ventilator-Associated Complication; PVAP= Possible Ventilator-Associated Pneumonia; Ped-PVAP= Pediatric Possible Ventilator-Associated Pneumonia

Fig. 2 Definitions and incidences *Twenty-nine Ped-VAE were diagnosed during twenty-seven episodes of mechanical ventilation. CDC= Center for Disease Control and Prevention; VAE= Ventilator-associated Event; VAC= Ventilator-Associated Condition; Ped-VAC= Pediatric Ventilator-Associated Condition; IVAC= Infectious-related Ventilator-Associated Complication; Ped-IVAC= Pediatric Infectious-related Ventilator-Associated Complication; PVAP= Possible Ventilator-Associated Pneumonia; Ped-PVAP= Pediatric Possible Ventilator-Associated Pneumonia

Fig. S1 Flow-chart *Two patients met two criteria. MV= Mechanical Ventilation; VAE= Ventilator-associated Event; Ped-VAE= Pediatric Ventilator-Associated Event

Table 1. Baseline patient characteristics (n=99)

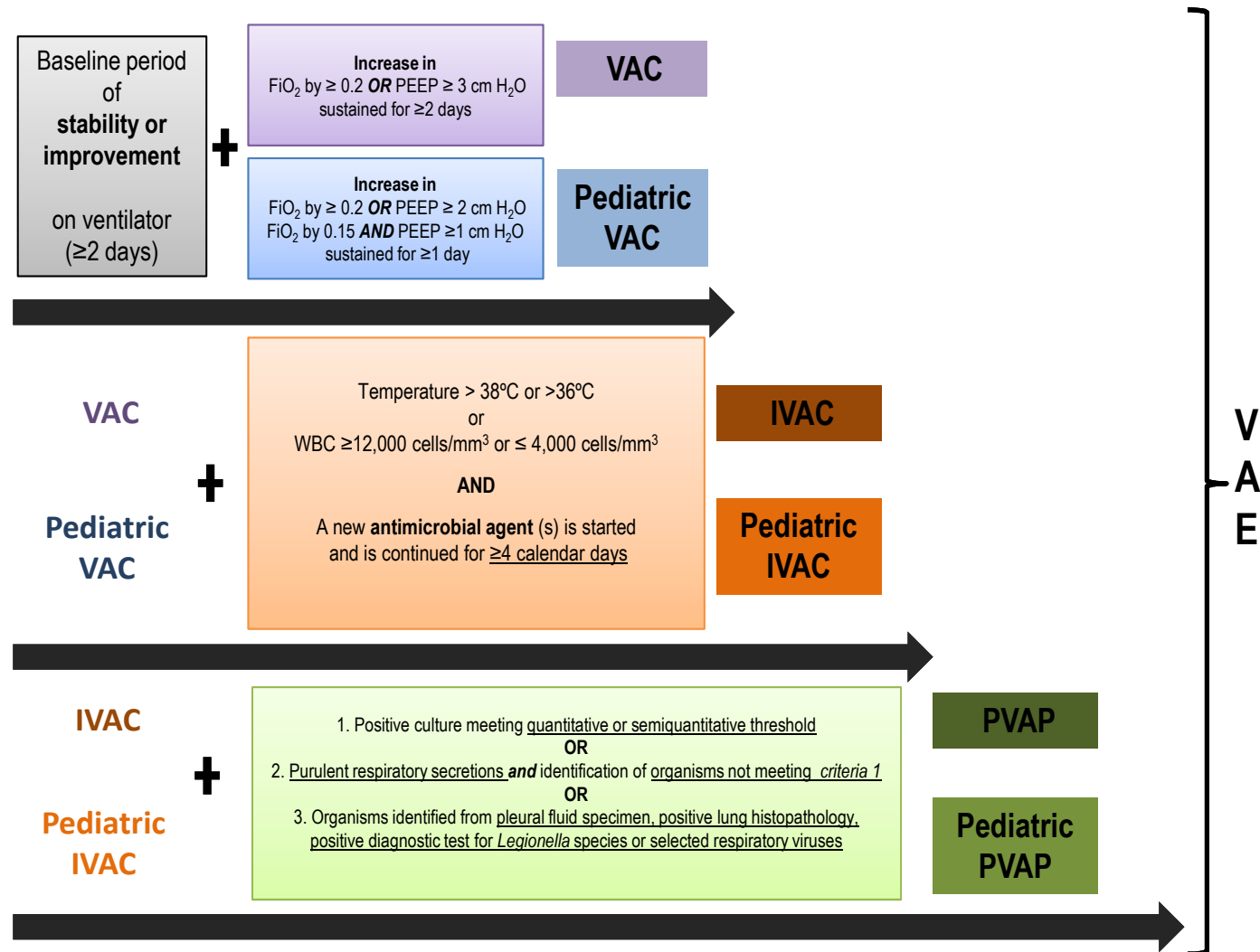
Male sex, n (%)	66 (66.7)
Age (yr) [median, IQR]	1.1 [0.3 - 4.8]
PRISM III score [median, IQR]	8 [5 -14]
Pre-existing conditions, n (%)	
<i>Respiratory</i>	1 (1.0)
<i>Cardiovascular</i>	25 (25.3)
<i>Neurological</i>	5 (5.0)
<i>Trauma</i>	6 (6.0)
<i>Immunocompromise</i>	29 (29.3)
<i>Other</i>	7 (7.1)
<i>None</i>	26 (26.3)
Reason for intubation, n (%)	
<i>Airway protection</i>	6 (6.1)
<i>Respiratory failure</i>	32 (32.3)
<i>Cardiogenic shock- cardiac arrest</i>	12 (12.1)
<i>Altered level of consciousness</i>	13 (13.1)
<i>Sepsis</i>	6 (6.1)
<i>Surgery</i>	30 (30.3)
Tracheostomy, n (%)	3 (3.0)
Prolonged mechanical ventilation, n (%)	6 (6.1)
Mechanical ventilation (days) [median, IQR]	6 [4 -9]

PRISM III score = Pediatric Risk Mortality score; IQR= Interquartile range.

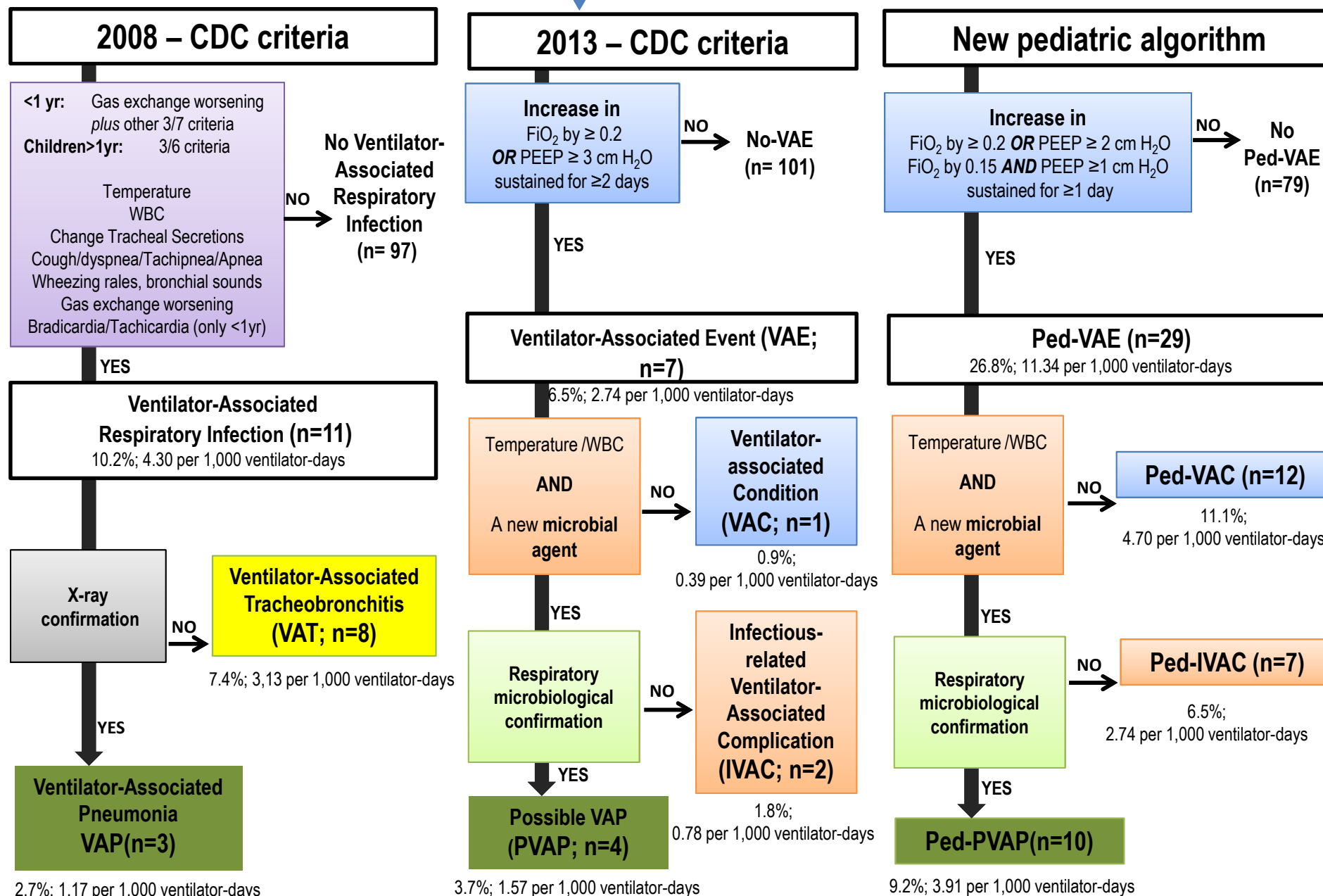
Table 2. Episodes of mechanical ventilation: Classification&outcomes according to 2008-CDC definitions, 2013-CDC criteria, and the new pediatric algorithm

	2008-CDC definitions (VAP, VAT)			2013-CDC criteria (VAE)			New pediatric algorithm (Ped-VAE)		
	Ventilator-associated respiratory infection (n= 11)	No Ventilator-associated respiratory infection (n=97)	<i>P</i> <i>value</i>	VAE (n=7)	No VAE (n=101)	<i>P</i> <i>value</i>	Ped-VAE (n=27)*	No Ped-VAE (n=81)	<i>P</i> <i>value</i>
PRISM III (episode)	8 [7-11.5]	8 [4-14]	0.673	9 [8-10.5]	8 [4-14]	0.799	8 [4-12]	9 [4.5-15.5]	0.389
MV episode duration (days)	7 [5-12]	6 [4-8]	0.165	18 [9-26.5]	6 [4-8]	0.010	10 [7-19]	6 [3-7]	0.000
PICU length of stay from MV episode (days)	14 [10-25]	11 [8-16]	0.151	18 [13.5-61.5]	10 [8-15]	0.012	14 [10-30]	10 [7-14]	0.001
MV Episode mortality, n(%)	1 (9.1)	8 (8.2)	1.000	3 (42.9)	6 (5.9)	0.012	4 (14.8)	5 (6.2)	0.223
Hospitalization length of stay from MV episode (days)	21 [18.5-26]	21 [14-36]	0.361	25 [19.5-61.5]	21 [14-35]	0.309	21 [17-45]	21 [13-35]	0.389

*Twenty-nine Ped-VAE were diagnosed during twenty-seven episodes of mechanical ventilation. Test of significance were performed between the 27 episodes of mechanical ventilation meeting and not meeting Ped-VAE criteria. Data are medians [interquartile range] unless otherwise specified. CDC= Center for Disease Control and Prevention; VAP= Ventilator-Associated Pneumonia; VAT= Ventilator-Associated Tracheobronchitis; VAE= Ventilator-associated Event; Ped-VAE = Pediatric Ventilator-associated Event; PRISM III = Pediatric Risk Mortality score; MV= Mechanical Ventilation; PICU= Pediatric Intensive Care Unit.



EPISODES OF MECHANICAL VENTILATION n=108



6. DISCUSIÓN

La presente tesis doctoral aporta nuevas evidencias en la fisiopatología de las infecciones respiratorias asociadas a ventilación mecánica y su diferente comportamiento ante las medidas de prevención y según el dispositivo de vía aérea asociado. Analiza por primera vez la capacidad predictiva de las nuevas definiciones en niños teniendo en cuenta ambos tipos de infección (VAT y VAP). Nuestros hallazgos no apoyan el uso de los criterios CDC-2013 de adultos en niños debido a que únicamente seleccionan los casos más graves. En cambio, los resultados apoyan el uso de una nueva definición modificada de VAE en pediatría (Ped-VAE), menos restrictiva y con mayor capacidad predictiva respecto a los criterios CDC-2013 y CDC-2008.

El primer trabajo muestra el impacto de un programa de intervención basado en un paquete de medidas ventilatorio, no solamente en la incidencia de VAP sino también en la incidencia de VAT incluyendo a pacientes sometidos a ventilación mecánica prolongada y en función del dispositivo de vía aérea (tubo endotraqueal vs traqueostomía). Destaca la diferencia de comportamiento de cada tipo de infección respiratoria asociada a ventilación mecánica tras la aplicación del paquete de medidas y su efecto sobre otros indicadores de calidad (días libres de ventilación mecánica, de UCIP y mortalidad).

La disminución de las tasas de VAP no se correlaciona de forma paralela con la disminución de VAT. Este diferente comportamiento se puso de manifiesto tanto en pacientes portadores de tubo endotraqueal como en aquellos traqueostomizados. La aplicación de un paquete de medidas ventilatorio no fue suficiente para reducir significativamente la tasa de VAT. No obstante, fue posible retrasar su aparición 42,5 días, a diferencia del tiempo de aparición de VAP, que permaneció sin cambios significativos. Teniendo en cuenta la dificultad en mantener una angulación de 30° a 45° del cabezal en niños pequeños, el hecho de que el cierre de las cuerdas vocales esté preservado la mayoría de niños traqueostomizados podría explicar la mayor eficacia del paquete de medidas ventilatorio sobre las tasa de VAP en estos pacientes respecto a los portadores de tubo endotraqueal.

Estos resultados son congruentes con la discrepancia observada en los últimos años entre la disminución significativa de las tasas de neumonía asociada a ventilación mecánica y el consumo antibiótico (47). No obstante, aunque el paquete de medidas preventivas no erradique las infecciones respiratorias completamente (algo difícil de conseguir, sobre todo en el caso de pacientes sometidos a ventilación mecánica prolongada) es importante considerar su impacto en el aumento del periodo de tiempo en que el paciente está libre de infección y su repercusión en los días libres de ventilación mecánica, de estancia en UCI y sobre la mortalidad.

El segundo trabajo evalúa directamente la incidencia y el impacto pronóstico de los casos según los antiguos criterios CDC-2008 (VAP/VAT), las nuevas definiciones CDC-2013 (VAE) de adultos y un nuevo algoritmo pediátrico (Ped-VAE) propuesto por nosotros. Los resultados muestran la limitación de las antiguas definiciones CDC-2008 y apoyan el grado de hipoxemia como la variable determinante del impacto pronóstico en pacientes sometidos a ventilación mecánica. No obstante, estos datos no apoyan el uso de las definiciones CDC-2013 (VAE) en niños debido a que únicamente seleccionan los casos más graves. Una definición adaptada de VAE (Ped-VAE), menos restrictiva en cuanto a los parámetros del respirador para la detección del empeoramiento respiratorio, tuvo mayor capacidad predictiva pronóstica (repercusión en días de ventilación mecánica y estancia en UCIP) que los antiguos criterios CDC-2008 y las nuevas definiciones CDC-2013, sin efecto sobre la mortalidad. Estos hallazgos sugieren las ventajas de realizar una estrecha monitorización de los cambios realizados en el respirador como consecuencia de pequeñas variaciones de hipoxemia. Es necesaria una herramienta objetiva para la vigilancia y que pueda ser utilizada a su vez como indicador de calidad en la asistencia a los pacientes sometidos a ventilación mecánica. En este sentido, los datos obtenidos con el nuevo algoritmo pediátrico propuesto (Ped-VAE) podrían contribuir al desarrollo de un nuevo indicador de calidad en niños críticamente enfermos sometidos a ventilación mecánica.

Por otra parte, la importancia de la detección y estratificación del grado de hipoxemia de nueva aparición radica no solamente en la vigilancia de complicaciones asociadas a ventilación mecánica sino en su potencial aplicación en el manejo clínico de estos pacientes. La respuesta a si debemos tener en cuenta y tratar las VAT (además de las VAP), de qué manera (antibióticos sistémicos/nebulizados) y durante cuánto tiempo probablemente la tendremos en función de su repercusión clínica y pronóstica, fácilmente cuantificable mediante los criterios de VAE o Ped-VAE. Los algoritmos de tratamiento de VAP/VAT (mono/biterapia, tratamiento nebulizado combinado con sistémico) pueden ser dirigidos en función de la estratificación de la gravedad y las implicaciones pronósticas.

6.1 Limitaciones y puntos fuertes

Esta tesis tiene algunas limitaciones que deben ser señaladas:

- El tamaño muestral de las cohortes estudiadas es pequeño, lo que limita el poder estadístico para la comparación de algunas variables en ambos estudios, debido a la baja incidencia de casos según criterios CDC-2008, CDC-2013 e incluso aplicando la nueva definición pediátrica (Ped-VAE).
- Algunas prácticas clínicas no estandarizadas durante el periodo de estudio correspondiente al primer artículo (sedación, *timing* para realizar una traqueostomía, criterios de alta de UCIP) pudieron diferir entre el periodo pre y post-intervención. Es, por tanto, posible que los cambios observados hayan sido causados por tendencias seculares o a factores ajenos a la intervención. No obstante, los análisis fueron ajustados a las características de los pacientes, asegurando la homogeneidad de la muestras entre los periodos pre y post-intervención. Esta limitación es especialmente relevante en la interpretación del incremento de días libres de ventilación mecánica y de UCIP entre los periodos del estudio, no pudiéndose atribuir únicamente a la disminución de la incidencia de VAP y al incremento de

intervalo libre de infección hasta el desarrollo de VAT. Por ello, el objetivo principal del segundo estudio fue comparar la repercusión pronóstica más allá de la comparación exclusiva de las tasas según la aplicación de cada una de las definiciones.

- Durante el desarrollo del segundo estudio de la tesis, el CDC publicó una propuesta de definición pediátrica de VAE basada en opiniones de expertos y sin validación prospectiva hasta la fecha (65), que utiliza los cambios en presión media en la vía aérea (MAP) en lugar de la presión al final de la espiración (PEEP) como parámetro del respirador, además de la FiO₂. No se pudo comparar nuestro algoritmo pediátrico (Ped-VAE) con el propuesto por el CDC debido a que el valor de MAP no fue registrado en nuestra base de datos.
- El carácter unicéntrico de ambos estudios puede dificultar la extrapolación de los resultados a otros centros con poblaciones con diferente casuística. Serán necesarios estudios multicéntricos para una adecuada validación externa de las conclusiones.

A pesar de las limitaciones anteriores, uno de los puntos fuertes de la presente tesis es estar basada en estudios de carácter prospectivo, que permiten obtener una información precisa, detallada y más completa de lo que es posible si se hace retrospectivamente, como ha sido habitual hasta la fecha en relación a las nuevas definiciones (VAE) en niños y en la mayoría de estudios en adultos. Otro de los puntos fuertes de la tesis es que nuestros resultados añaden evidencia a la interpretación fisiopatológica actual de las infecciones respiratorias asociadas a ventilación mecánica, destacando un diferente comportamiento de las VAT y VAP a las medidas preventivas, hasta ahora no descrito. Por ello, el efecto del paquete de medidas preventivas ventilatorio no se debe centrar solamente en la VAP sino también tener en cuenta la VAT, con un comportamiento diferente y merecedora de medidas específicas para su prevención.

Asimismo, la presente tesis aporta una nueva definición pediátrica de VAE (Ped-VAE) útil para el desarrollo de programas de vigilancia y control de infecciones nosocomiales en UCIP y además con impacto pronóstico. Nuestros resultados confirman la hipoxemia como punto clave pronóstico de estas infecciones, con potencial aplicación clínica del nuevo algoritmo pediátrico (Ped-VAE) en la toma de decisiones clínicas como el inicio, duración y vía del tratamiento antibiótico como tratamiento de las infecciones respiratorias en niños sometidos a ventilación mecánica.

6.2. Líneas de trabajo futuras

A partir de los resultados y la discusión presentada en la presente tesis doctoral, quedan abiertas varias líneas de investigación:

- 1) Validación externa de la definición pediátrica (Ped-VAE) mediante un estudio observacional prospectivo multicéntrico. Este estudio ha sido propuesto al Grupo de Infecciones de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos. También se va a proponer como indicador futuro al grupo de trabajo pediátrico del Programa de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales en Cataluña (VINCat).
- 2) Comparación del algoritmo pediátrico (Ped-VAE) con el propuesto por el CDC (basado en opiniones de expertos y validado con datos retrospectivos) en Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos.
- 3) Validación de la definición pediátrica (Ped-VAE) en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales. Comparación con la definición propuesta por el CDC a partir de datos retrospectivos y basada en la MAP (presión media en la vía aérea) en lugar de la PEEP (presión al final de la espiración) como parámetro del respirador, además de la FiO₂.

- 4) Adaptación de la definición pediátrica (Ped-VAE) y validación en pacientes afectados de cardiopatías cianosantes, shunts derecha-izquierda, hipertensión pulmonar o soporte con oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).
- 5) Evaluar la capacidad predictiva pronóstica de las antiguas definiciones CDC-2008, las nuevas definiciones CDC-2013 (VAE) y el algoritmo pediátrico (menos restrictivo) en la población adulta (estratificación por gravedad).
- 6) Estratificación de las infecciones asociadas al ventilador según gravedad en base a cumplir criterios Ped-VAE o VAE, con una propuesta de antibioterapia acorde a ello.
- 7) Comparar la duración de antibioterapia según la estratificación mediante criterios Ped-VAE o VAE vs guiados por biomarcadores (proteína C reactiva, procalcitonina).

7. CONCLUSIONES

1. El impacto de las medidas de prevención fue diferente sobre traqueobronquitis asociada a ventilación mecánica y neumonía asociada a ventilación mecánica, disminuyendo las tasas de neumonía asociada a ventilación mecánica e incrementando el periodo libre de infección hasta el desarrollo de traqueobronquitis asociada a ventilación mecánica.
2. La incidencia de infecciones respiratorias asociadas a ventilación mecánica fue mayor en niños traqueostomizados pero las medidas preventivas también tuvieron mayor impacto en ellos.
3. Aunque el paquete de medidas de prevención ventilatorio no fue capaz de evitar las infecciones respiratorias completamente, es importante considerar su impacto en el aumento del periodo de tiempo en que el paciente está libre de infección y su repercusión los días libres de ventilación mecánica, de UCIP y la mortalidad.
4. Los criterios CDC-2008, con una incidencia de 4,30 por 1.000 días de ventilación mecánica (10,2%) no tuvieron impacto pronóstico. Los criterios CDC-2013 (VAE), con menor incidencia (2,74 por 1.000 días de ventilación mecánica; 6,5%), solamente identificaron los casos muy graves (mortalidad durante el episodio del 42,9%, seis veces mayor a la de los episodios que no cumplieron criterios VAE).
5. Se elaboró un nuevo algoritmo pediátrico que mostró una incidencia de Ped-VAE de 11,34 por 1.000 días de ventilación mecánica (26.8%) . En este algoritmo, los eventos catalogados como posible neumonía (PVAP) tuvieron una incidencia similar a la calculada según los criterios CDC-2008 de infección respiratoria asociada al respirador (3,91 y 4,3 por 1.000 días de ventilación mecánica; 10,2% y 9,2%, respectivamente).

6. El nuevo algoritmo pediátrico (Ped-VAE), que incluye aquellas VAT y VAP clínicamente significativas, fue capaz de identificar mejor el deterioro respiratorio con repercusión clínica y pronóstica que los criterios CDC-2008 y CDC-2013 (VAE), sin incidir sobre la mortalidad del episodio.
7. El grado de hipoxemia es fundamental en la valoración pronóstica de las infecciones respiratorias asociadas a ventilación mecánica. Los VAE únicamente detectan los casos más graves porque los parámetros elegidos son menos sensibles tal y como queda reflejado en este trabajo de investigación.

8. FINANCIACIÓN

Esta tesis doctoral ha sido parcialmente financiada por el Instituto Nacional de Salud (FISS PI14/1296), AGAUR 2014-SGR-278, AGAUR 2017-SGR-1674, el Programa Corporativo de Investigación en Neumonía (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias, CIBERES) y el European Study Group of Infections in Critically Ill Patients (ESGCIP) de la European Society of Intensive Care Medicine (ESICM).

9. AGRADECIMIENTOS

Al **Dr. J. Rello**, por el interés mostrado en mi trabajo y estar abierto a nuevas ideas. Por abrirme caminos. Por compartir mi entusiasmo sobre nuevas maneras de concebir las infecciones respiratorias asociadas a ventilación mecánica y responder con un simple... ésto es una tesis... Por fomentar lazos entre intensivistas adultos y pediátricos. Porque no se puede juzgar a las personas sin conocerlas. Porque debemos opinar desde nuestra experiencia. Gracias por todo su tiempo, por los correos contestados casi de forma inmediata. Por demostrar que un comentario crítico puede y debe ser constructivo. Por sus correcciones. Por hacerme crecer en el campo de la investigación clínica. Por sus consejos personales...

A la **Dra. M. Campins**, magnífica persona y profesional, con la que hemos trabajado mano a mano en éste y otros proyectos. Por sus sugerencias. Por orientarme. Por su disponibilidad, por su buena predisposición para comentar cuestiones acerca de la tesis y del día a día de nuestros pacientes. Por su cercanía, por su saber hacer, por su confianza... Por su apoyo personal y laboral crucial en un momento difícil de la tesis.... cuando casi lo daba todo por perdido... gracias Magda!

Al **Dr. Carrascosa**, por sus comentarios y consejos en relación a esta tesis y a lo largo de mi vida laboral en el Hospital Vall d'Hebron, desde que era residente. Bien sabe que he lamentado que mi pasión por los cuidados intensivos separara nuestros caminos. Esta tesis ha sido una excusa perfecta para poder reencontrarlos.

A **Montse Pujol**, quien comenzó el Proyecto Bacteriemia Zero que ampliaría sus objetivos y evolucionaría al Grupo de Infecciones Nosocomiales de la UCI Pediátrica. Por el trabajo conjunto de todos estos años. Por aquella repartición... ya me quedo yo los "mocós"... que sin saber, sería el principio de esta tesis... Por formar parte de este proyecto y de tantos otros proyectos conjuntos.... Por trabajar

codo con codo. Por todo su apoyo, por sus enseñanzas. Por el trabajo bien hecho. Por cuidar los detalles. Por estar ahí. Por *“Pili y Mili”*...

Al **Grupo de Prevención de Infecciones Nosocomiales de la UCI Pediátrica**, a los componentes actuales y a los que fueron miembros “fundadores” y tuvieron que marchar, al **resto de compañeros de Medicina Preventiva** implicados, en especial a **Inma Alberó**, por su dedicación y a **Jose Ángel Rodrigo**, por las horas empleadas en análisis estadísticos. A **David Roca**, nuestra última incorporación al grupo, por su ayuda y su labor como *“coaching personal”* en la etapa final de la tesis. A **Joana Martínez**, por su apoyo “técnico” y humano. Formas parte del grupo y de la UCIP.

A **todo el equipo de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Vall d’Hebron**, médicos adjuntos, residentes rotantes a lo largo de todos estos años, enfermeras y auxiliares, por su buen trabajo y buen hacer, por todos esos momentos difíciles en condiciones de sobrecarga asistencial pese a los cuales hemos dado lo mejor de nosotros mismos para el cuidado de nuestros pacientes.

A los componentes del **Grupo de Investigación Clinical Research/Innovation and Sepsis** y **otros doctorandos/as** del Dr. Rello. Por ser compañeros de este viaje, por compartir metas. A **Leonel**, por su buen hacer, amabilidad y contar conmigo cuando empezó el proyecto inicial EU-VAE, posteriormente separado en un brazo de adultos y pediátrico, que formaría parte del segundo estudio de esta tesis. A **Sergio**, que tomó el relevo de Leonel y con el que compartimos parte de proyecto actual y líneas de trabajo futuras. A **Bárbara** y **Candela**, por guiar mis pasos a través de sus respectivos trabajos. Por hacerme sentir parte de un gran equipo. A **Silvia** y **Eli**, por todos aquellos mediodías pendientes del ordenador y del *teamweaver* para que pudiera trabajar en la distancia, con Pau pataleando y haciéndome vomitar más que nunca en la recta final del embarazo.

A **Santiago Pérez-Hoyos** y **Miriam Mota**, por su inestimable colaboración en la resolución de las cuestiones estadísticas surgidas tras la revisión del segundo estudio de la tesis.

A **nuestros pequeños pacientes y sus familias**, por acceder a colaborar en nuestro proyecto y sin los cuales no tendría sentido la investigación.

A **Marta**, por ser el fiel ejemplo de que la amistad no depende de cosas como el espacio o el tiempo. Por hacerme ver más allá de la medicina y de “la zona de confort”. Por alentarme en este proyecto y en tantos otros, los que ya fueron y los que quedan por venir. A **Carol**, por nuestra amistad y salidas “*porque yo lo valgo*” para levantarme la moral cuando ha sido necesario. Por acompañarme en el camino más importante de mi vida, mi embarazo, durante el cual se gestó Pau y empezó a cobrar vida esta tesis. A **Paula** y **Neus**, por su gran amistad, por acompañarme y aconsejarme no solamente en cuestiones relacionadas con la tesis, sino en muchas otras más. Por haberme acogido y guiado a lo largo de estos años. Por esas cenas en *Cal Madu*.... Gracias Paula, por facilitarme el camino explicándome todos los pasos según avanzabas en tu propia tesis. Por ser un ejemplo de mujer multitarea a seguir. Gracias Neus, por tu clarividencia y el ver más allá... sabiendo mejor que yo mi futuro. Por haber conseguido que fuera una matadeperença más. Por seguir aconsejándome en los siguientes pasos a seguir tanto profesionales como personales. Por algún consejo que me repites desde hace años y que todavía queda en el tintero...

Y por supuesto, el agradecimiento más profundo a **mi familia**, por su apoyo incondicional y por todo el tiempo robado... por ellos y para ellos!

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Barbier F, Andremont A, Wolff M, Bouadma L. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: recent advances in epidemiology and management. *Curr Opin Pulm Med*. 2013 May;19(3):216–28.
2. Craven DE, Chroneou A, Zias N, Hjalmarson KI. Ventilator-associated tracheobronchitis: the impact of targeted antibiotic therapy on patient outcomes. *Chest*. 2009 Feb;135(2):521–8.
3. Craven DE, Hudcova J, Lei Y, Craven KA, Waqas A. Pre-emptive antibiotic therapy to reduce ventilator-associated pneumonia: “thinking outside the box.” *Crit Care Lond Engl*. 2016 Sep 29;20(1):300.
4. Nseir S, Martin-Loeches I, Makris D, Jaillette E, Karvouniaris M, Valles J, et al. Impact of appropriate antimicrobial treatment on transition from ventilator-associated tracheobronchitis to ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Lond Engl*. 2014 Jun 23;18(3):R129.
5. Rodríguez A, Póvoa P, Nseir S, Salluh J, Curcio D, Martín-Loeches I, et al. Incidence and diagnosis of ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit: an international online survey. *Crit Care Lond Engl*. 2014 Feb 12;18(1):R32.
6. Cantón-Bulnes ML, González-García MA, García-Sánchez M, Arenzana-Seisdedos Á, Garnacho-Montero J. A case-control study on the clinical impact of ventilator associated tracheobronchitis in adult patients who did not develop ventilator associated pneumonia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018 Feb 5;
7. Rello J, Riera J, Serrano R. What’s new in ventilator-associated pneumonia? *Intensive Care Med*. 2015 Nov;41(11):1954–6.
8. Martin-Loeches I, Coakley JD, Nseir S. Should We Treat Ventilator-Associated Tracheobronchitis with Antibiotics? *Semin Respir Crit Care Med*. 2017 Jun;38(3):264–70.
9. Martin-Loeches I, Papiol E, Almansa R, López-Campos G, Bermejo-Martin JF, Rello J. Intubated patients developing tracheobronchitis or pneumonia have distinctive complement system gene expression signatures in the pre-infection period: a pilot study. *Med Intensiva*. 2012 May;36(4):257–63.
10. Segal LN, Rom WN, Weiden MD. Lung microbiome for clinicians. New discoveries about bugs in healthy and diseased lungs. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 Jan;11(1):108–16.
11. Whiteson KL, Bailey B, Bergkessel M, Conrad D, Delhaes L, Felts B, et al. The upper respiratory tract as a microbial source for pulmonary infections in cystic fibrosis. Parallels from island biogeography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Jun 1;189(11):1309–15.

12. Roux D, van Oort PM, Ricard J-D, Bos LDJ. Airway microbiome research: a modern perspective on surveillance cultures? *Ann Transl Med.* 2017 Nov;5(22):445.
13. Rello J, Lisboa T, Koulenti D. Respiratory infections in patients undergoing mechanical ventilation. *Lancet Respir Med.* 2014 Sep;2(9):764–74.
14. Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP, Thomas GD. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med.* 1972 Nov;77(5):701–6.
15. Fàbregas N, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Ramirez J, de La Bellacasa JP, et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax.* 1999 Oct;54(10):867–73.
16. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic “blind” bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis.* 1991 May;143(5 Pt 1):1121–9.
17. Zilberberg MD, Shorr AF. Ventilator-Associated Pneumonia: The Clinical Pulmonary Infection Score as a Surrogate for Diagnostics and Outcome. *Clin Infect Dis.* 2010 Aug;51(S1):S131–5.
18. Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P et al. Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective observational study. *Crit Care.* 2006; 10(2):R63.
19. Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia resolution: a pilot study. *Eur Respir J.* 2005 May;25(5):804–12.
20. Jung B, Embriaco N, Roux F, Forel J-M, Demory D, Allardet-Servent J, et al. Microbiological data, but not procalcitonin improve the accuracy of the clinical pulmonary infection score. *Intensive Care Med.* 2010 May;36(5):790–8.
21. Luyt C-E, Combes A, Reynaud C, Hekimian G, Nieszkowska A, Tonnellier M, et al. Usefulness of procalcitonin for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2008 Aug;34(8):1434–40.
22. Póvoa P, Martin-Loeches I, Ramirez P, Bos LD, Esperatti M, Silvestre J, et al. Biomarker kinetics in the prediction of VAP diagnosis: results from the BioVAP study. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2016 Dec [cited 2018 Jan 17];6(1). Available from: <http://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-016-0134-8>

23. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008 Jun;36(5):309–32.
24. Klompas M, Kleinman K, Khan Y, Evans RS, Lloyd JF, Stevenson K, et al. Rapid and reproducible surveillance for ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012 Feb 1;54(3):370–7.
25. <https://www.cdc.gov/nhsn/index.html>.
26. <https://www.cdc.gov/hai/surveillance/progress-report/previous-reports.html>.
27. Edwards JR, Peterson KD, Andrus ML, Dudeck MA, Pollock DA, Horan TC, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, data summary for 2006 through 2007, issued November 2008. *Am J Infect Control*. 2008 Nov;36(9):609–26.
28. <https://www.ecdc.europa.eu>.
29. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2015. Stockholm: ECDC; 2017.
30. Vázquez Guillaumet R. [Aspects worth knowing about intensive care medicine in the United States]. *Med Intensiva*. 2013 Jul;37(5):339–42.
31. Rosselló-Urgell J. Nosocomial infection surveillance and control activities in Spain under HELICS and NosoMed programs frame. *J Hosp Infect*. 2004 Apr;56 Suppl 2:S55–57.
32. López-Pueyo MJ, Olaechea-Astigarraga P, Palomar-Martínez M, Insausti-Ordeñana J, Alvarez-Lerma F, ENVIN–HELICS Study Group. Quality control of the surveillance programme of ICU-acquired infection (ENVIN–HELICS registry) in Spain. *J Hosp Infect*. 2013 Jun;84(2):126–31.
33. Zaragoza R, Ramírez P, López-Pueyo MJ. [Nosocomial infections in intensive care units]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014 May;32(5):320–7.
34. Jordan García I, Arriourtúa AB, Torre JAC, Antón JG, Vicente JC de C, González CT. [A national multicentre study on nosocomial infections in PICU]. *An Pediatr Barc Spain* 2003. 2014 Jan;80(1):28–33.
35. <https://www.catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/vincat/>.

36. Programa de Vigilància de les Infeccions Nosocomials als Hospitals de Catalunya. Programa VINCAt. Informe 2015. Available online: <https://www.catsalut.gencat.cat/web/.content/minister/vincat/documents/informes/informe-2015.pdf>.
37. Jordan Garcia I, Esteban Torné E, Bustinza Arriortua A, de Carlos Vicente JC, García Soler P, Concha Torre JA, et al. Trends in nosocomial infections and multidrug-resistant microorganisms in Spanish pediatric intensive care units. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016 May;34(5):286–92.
38. Amanati A, Karimi A, Fahimzad A, Shamshiri AR, Fallah F, Mahdavi A, et al. Incidence of Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Children Undergoing Mechanical Ventilation in Pediatric Intensive Care Unit. *Child Basel Switz*. 2017 Jul 3;4(7).
39. Patria MF, Chidini G, Ughi L, Montani C, Prandi E, Galeone C, et al. Ventilator-associated pneumonia in an Italian pediatric intensive care unit: a prospective study. *World J Pediatr WJP*. 2013 Nov;9(4):365–8.
40. Raymond J, Aujard Y. Nosocomial infections in pediatric patients: a European, multicenter prospective study. European Study Group. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000 Apr;21(4):260–3.
41. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. To Err is Human: Building a Safer Health System [Internet]. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000 [cited 2018 Mar 19]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK225182/>
42. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med*. 2006 Dec 28;355(26):2725–32.
43. Benson S, Johnson A, Petera C. VAP free for 1000 days, it can be done. *Crit Care Nurs Q*. 2013 Oct-Dec;36(4):421–4.
44. Heck K. Decreasing ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit: a sustainable comprehensive quality improvement program. *Am J Infect Control*. 2012 Nov;40(9):877–9.
45. Sundar KM, Nielsen D, Sperry P. Comparison of ventilator-associated pneumonia (VAP) rates between different ICUs: Implications of a zero VAP rate. *J Crit Care*. 2012 Feb;27(1):26–32.
46. Stone ME, Snetman D, O' Neill A, Cucuzzo J, Lindner J, Ahmad S, et al. Daily multidisciplinary rounds to implement the ventilator bundle decreases ventilator-associated pneumonia in trauma patients: but does it affect outcome? *Surg Infect*. 2011 Oct;12(5):373–8.

-
47. Nora D, Póvoa P. Antibiotic consumption and ventilator-associated pneumonia rates, some parallelism but some discrepancies. *Ann Transl Med.* 2017 Nov;5(22):450.
48. Dudeck MA, Weiner LM, Allen-Bridson K, Malpiedi PJ, Peterson KD, Pollock DA, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012, Device-associated module. *Am J Infect Control.* 2013 Dec;41(12):1148–66.
49. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC; 2013.
50. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of healthcare-associated infections in Europe, 2007. Stockholm: ECDC; 2012. Available online: ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/120215_SUR_HAI_2007.pdf
51. Blot S, Lisboa T, Angles R, Rello J. Prevention of VAP: is zero rate possible? *Clin Chest Med.* 2011 Sep;32(3):591–9.
52. Klompas M. Is a ventilator-associated pneumonia rate of zero really possible? *Curr Opin Infect Dis.* 2012 Apr;25(2):176–82.
53. Butler KL, Sinclair KE, Henderson VJ, McKinney G, Mesidor DA, Katon-Benitez I, et al. The chest radiograph in critically ill surgical patients is inaccurate in predicting ventilator-associated pneumonia. *Am Surg.* 1999 Sep;65(9):805–9; discussion 809–810.
54. Graat ME, Choi G, Wolthuis EK, Korevaar JC, Spronk PE, Stoker J, et al. The clinical value of daily routine chest radiographs in a mixed medical-surgical intensive care unit is low. *Crit Care Lond Engl.* 2006 Feb;10(1):R11.
55. Klompas M, Magill S, Robicsek A, Strymish JM, Kleinman K, Evans RS, et al. Objective surveillance definitions for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2012 Dec;40(12):3154–61.
56. Klompas M. Complications of mechanical ventilation--the CDC's new surveillance paradigm. *N Engl J Med.* 2013 Apr 18;368(16):1472–5.
57. Magill SS, Rhodes B, Klompas M. Improving ventilator-associated event surveillance in the National Healthcare Safety Network and addressing knowledge gaps: update and review. *Curr Opin Infect Dis.* 2014 Aug;27(4):394–400.
58. Peña-López Y, Pujol M, Campins M, Lagunes L, Balcells J, Rello J. Assessing prediction accuracy for outcomes of ventilator-associated events and infections in critically ill children: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2017 Oct 12;

59. Fan Y, Gao F, Wu Y, Zhang J, Zhu M, Xiong L. Does ventilator-associated event surveillance detect ventilator-associated pneumonia in intensive care units? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl*. 2016 Oct 24;20(1):338.
60. Pugh R, Harrison W, Harris S, Roberts H, Scholey G, Szakmany T, et al. Is HELICS the Right Way? Lack of Chest Radiography Limits Ventilator-Associated Pneumonia Surveillance in Wales. *Front Microbiol*. 2016;7:1271.
61. Wheeler DS, Whitt JD, Lake M, Butcher J, Schulte M, Stalets E. A Case-Control Study on the Impact of Ventilator-Associated Tracheobronchitis in the PICU. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2015 Jul;16(6):565–71.
62. Simpson VS, Bailey A, Higgerson RA, Christie LM. Ventilator-associated tracheobronchitis in a mixed medical/surgical pediatric ICU. *Chest*. 2013 Jul;144(1):32–8.
63. Beardsley AL, Rigby MR, Bogue TL, Nitu ME, Benneyworth BD. The Incidence of Ventilator-Associated Infections in Children Determined Using Bronchoalveolar Lavage. *Glob Pediatr Health*. 2015;2:2333794X15580771.
64. Willson DF, Hoot M, Khemani R, Carrol C, Kirby A, Schwarz A, et al. Pediatric Ventilator-Associated Infections: The Ventilator-Associated INfection Study. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2017 Jan;18(1):e24–34.
65. Cocoros NM, Kleinman K, Priebe GP, Gray JE, Logan LK, Larsen G, et al. Ventilator-Associated Events in Neonates and Children--A New Paradigm. *Crit Care Med*. 2016 Jan;44(1):14–22.

ANEXO I:

Otras actividades relacionadas con la materia

11.1 Comunicaciones a Congresos

Y. Peña-López, S. Iglesias, M. Pujol, M. Campins, J. Balcells, A. Ferrer, E. Roselló, J. Roqueta
Infección respiratoria asociada a ventilación mecánica: ¿sólo neumonías? Proyecto traqueobronquitis y neumonía zero
XXVI Congreso de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos
Salamanca, 12-14 de mayo de 2011

Y. Peña-López, M. Pujol, M. Campins, A. Ferrer, L. Gil, L. Renter, R. Rossich, J. Balcells
Valoración del primer año de adhesión al Proyecto Neumonía Zero en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica
XXVII Congreso de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos
Córdoba, 10-12 de mayo de 2012

Y. Peña-López, M. Pujol, M. Campins, A. Ferrer, L. Gil, L. Seidler, L. Renter, J. Balcells
Proyecto Neumonía Zero: 2 años de experiencia en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos
XXVIII Congreso de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos
Pamplona, 16-18 de mayo de 2013

Ramírez-Estrada S, Lagunes L, **Peña-López Y**, Vahedian A, Nseir S, Arvaniti K, Bastug A, Vldaur L, Oztoprak N, Bouadma L, Koulenti D, Rello J, EU-VAE study investigators group
Looking inside the ventilator-associated events in European Intensive Care Units. The EU-VAE Project
27th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
Vienna, Austria; 22nd – 25th April 2017

11.2 Ponencias

EUVAE Pediátrico. Infecciones respiratorias asociadas a ventilación mecánica y nuevas definiciones del CDC. Aplicación en Pediatría.
10^a Jornada Científica del Institut de Recerca Vall d'Hebron (VHIR)
Barcelona, 13-16 de diciembre 2016

11.3 Docencia

La doctoranda participó como docente de la materia que nos ocupa en los siguientes cursos:

- *Curso de Prevención y control de las Infecciones en Medicina Materno-Infantil* organizado por el Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona, 8 mayo – 5 de junio de 2014.
- *Curso de Prevención y control de las Infecciones en el Área Materno-Infantil (Nivel avanzado)*, organizado por el Hospital Universitario Vall d'Hebron. Clase: Prevención de la neumonía asociada a ventilación mecánica. Programa “Neumonía Zero”. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona, 29 de mayo de 2015

ANEXO II:

Otras publicaciones relacionadas con la materia

Rello J, **Peña-López Y**, Solé-Violan J

Implications of oxygenation variations in ventilated patients with respiratory infections.

Minerva Anesthesiol. 2018, 17

PMID: 29343052. doi: 10.23736/S0375-9393.18.12560-0. [Epub ahead of print]

This provisional PDF corresponds to the article as it appeared upon acceptance.

A copyedited and fully formatted version will be made available soon.

The final version may contain major or minor changes.

“Implications of oxygenation variations in ventilated patients with respiratory infections”.

Jordi RELLO, Yolanda PEÑA-LOPEZ, Jordi SOLE-VIOLAN

Minerva Anestesiologica 2018 Jan 17

DOI: 10.23736/S0375-9393.18.12560-0

Article type: Editorial

© 2018 EDIZIONI MINERVA MEDICA

Article first published online: January 17, 2018

Manuscript accepted: January 10, 2018

Manuscript received: November 13, 2017

Subscription: Information about subscribing to Minerva Medica journals is online at:

<http://www.minervamedica.it/en/how-to-order-journals.php>

Reprints and permissions: For information about reprints and permissions send an email to:

journals.dept@minervamedica.it - journals2.dept@minervamedica.it - journals6.dept@minervamedica.it

“Implications of oxygenation variations in ventilated patients with respiratory infections”

Jordi Rello,^{1*} Yolanda Peña-López,² Jordi Solé-Violan³

¹Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERES), Vall d’Hebron Hospital Campus, Barcelona, Spain; ²Pediatric Critical Care Department, Hospital Universitari Vall d’Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ³ Intensive Care Unit, Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERES), Hospital Universitario Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, Spain

*Corresponding author: Jordi Rello, Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERES), Vall d’Hebron Hospital Campus, Passeig de la Vall d’Hebron 129, AMI-14, 08035 Barcelona, Spain. E-mail: jrello@crips.es

Diagnosis of ventilator-associated pneumonia (VAP) has been classically centered on the performance of chest-X rays (CXR). Diagnostic criteria have been transferred from the community-acquired pneumonia paradigm, although the presentation of the two conditions is markedly different¹. Indeed, absence of pulmonary opacities has been used to differentiate between VAP and ventilator-associated tracheobronchitis (VAT). Interestingly, the Center for Disease Control and Prevention (CDC) surveillance definitions changed in 2013, shifting from VAP to “ventilator-associated events” (VAE)², in order to overcome the limitations of VAP diagnostics and make surveillance more "objective", although with its own set of unique problems. Subjective items (such as CXR) were eliminated and the key point for diagnosis focused on the detection of worsening oxygenation, defined as $\text{FiO}_2 \geq 0.2$ increase and positive end-expiratory pressure (PEEP) increase of $\geq 3 \text{ cm H}_2\text{O}$ sustained for ≥ 2 days, once a period of stability has been achieved. It remains unclear why these breakpoints were selected, because changes in oxygenation are often subtle, but the concept of monitoring hypoxemia, rather than inflammatory signs or pulmonary opacities is a provocative contribution.

Important advances in the understanding of resolution of VAP have been made by seminal contributions of Dennensen et al.³ and Vidaur et al.⁴, who suggested that hypoxemia was a main variable in assessing pneumonia resolution. Indeed, the P/F ratio is the most important determinant of outcomes in VAP⁵. However, until the 2013 change in the CDC

criteria, the importance of monitoring ventilator settings as a surrogate for oxygenation deterioration has not been previously recognized.

Accumulating evidence suggests that VAEs are associated with longer time on mechanical ventilation, longer hospital length of stay, more antibiotic usage and higher mortality rates in adults⁶. In the pediatric population, Cocoros et al.⁷ changed the PEEP item used in the ventilator-associated condition definition for another ventilator setting, the mean airway pressure (MAP). Whereas VAE criteria (and a modified version⁸) have poor sensitivity but good specificity in identifying paediatric VAP, the presence of VAP or VAC was associated with worse clinical outcomes. The weakness of both VAE definitions and previous experimental pediatric versions of ventilator-associated conditions is that some subtle deterioration oxygenation episodes can be missed when a little increase of FiO₂ and PEEP/MAP is made. More recently, setting an increase in 0.15 FiO₂ plus ≥ 1 cm H₂O PEEP in a modified VAE algorithm for children⁹ has been documented to minimize these shortcomings. The impact on outcomes of VAE definitions when applied to children was greater than when they are applied to adults^{7,10}. This fact, along with the lower rates of VAEs in children compared with adults confirm that VAE using the 2013 CDC criteria only selects the most severe cases, including respiratory infections that need antimicrobial therapy. Indeed, possible pneumonia was the most frequent event when VAE or Ped-VAE criteria were applied in children⁷⁻¹⁰. But children differ from adults in that Infection-Related Ventilator-associated Complications (IVAC) are less prevalent and atelectasis is the most frequent cause of VAC⁹. This can be correlated with the fact that children present more atelectasis than pulmonary edema and the incidence of acute respiratory distress syndrome in the PICU is lower than in adults¹¹.

With these observations⁹, we learned that VAEs requiring more subtle modification in ventilator settings may be missed. Moreover, the study confirms that most VAT episodes present with good oxygenation and do not meet VAE criteria. The repercussion of respiratory infections with minimal hypoxemia on outcomes was null in the Peña-Lopez et al.⁹ cohort, so the key factor is hypoxemia. A new approach¹², merging all subjects with ventilator-associated infections (VARI) independently of the CXR seems to offer a pragmatic approach independently of the definition of VAT or VAP and has the potential advantage to stratify severity and use of oxygenation as criteria for antibiotic de-escalation. Indeed, a recent article¹³ suggests that three days of antibiotic treatment was equivalent in outcomes impact to longer periods of therapy in the absence of important changes in

oxygenation.

These improvements in the understanding of the role of oxygenation variations in diagnosis, resolution and outcomes of respiratory infections have implications for clinical practice and research. First, attending physicians in the ICU have to focus more on hypoxemia than on inflammatory reactions or opacities in chest-X rays. Second, identification of changes in clinically relevant signs of oxygenation should be a priority that respiratory therapists and nurses have to identify in real time and report to the physician on duty, serving as a trigger for antibiotic decisions in presence of newly purulent secretions. Third, degree of hypoxemia and restoration of oxygenation to baseline should be incorporated as a criterion for a “personalized” duration of antimicrobial prescriptions. Lastly, the distinction between VAP and VAT is no longer an issue, shifting the focus of interest to different degrees of severity of ventilator-associated respiratory infections.

This new approach still does not fill important knowledge gaps, which require further research¹⁴. For instance, there is a need to investigate the effects of new management algorithms for ventilated patients, based on subtle VAE definitions. Second, further studies should determine appropriate breakpoints in the ventilator parameters. Finally, randomized clinical trials should assess the effectiveness and safety of personalized (short) courses of therapy based on oxygenation variations.

In summary, deterioration of oxygenation should be considered a key parameter in the diagnosis of respiratory infections in mechanically ventilated subjects. It should be carefully monitored, because subtle changes may be associated with different outcomes.

REFERENCES

1. Rello J, Lipman J. Antibiotic prescription for respiratory tract infections in ventilated patients: where are we heading? *Intensive Care Med* 2013; 39:1644-6.
2. Klompas M. Complications of mechanical ventilation--the CDC's new surveillance paradigm. *N Engl J Med* 2013; 368:1472-5.
3. Dennesen PJ, van der Ven AJ, Kessels AG, Ramsay G, Bonten MJ. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated

- pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1371-5.
4. Vidaur L, Planas K, Sierra R, Dimopoulos G, Ramírez A, Lisboa T, et al. Ventilator-associated pneumonia: impact of organisms on clinical resolution and medical resources utilization. *Chest* 2008; 133:625-32.
 5. Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, Matarucco W, Baredes NC, Desmery P et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003; 31:676-82.
 6. Bouadma L, Sonnevile R, Garrouste-Orgeas M, Darmon M, Souweine B, Voiriot G, et al. Ventilator-associated events: prevalence, outcome, and relationship with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2015; 43:1798-1806.
 7. Cocoros NM, Kleinman K, Preibe GP, Gray JE, Logan LK, Larsen G, et al. Ventilator-Associated Events in Neonates and Children – A New Paradigm. *Crit Care Med* 2016; 44:14-22.
 8. Cirulis MM, Hamele MT, Stockmann CR, Bennett TD, Bratton SL. Comparison of the new adult ventilator-associated event criteria to the Centers for Disease Control and Prevention pediatric ventilator-associated pneumonia definition (PNU2) in a population of pediatric traumatic brain injury patients. *Ped Crit Care Med* 2016; 17:157-164.
 9. Peña-López Y, Pujol M, Campins M, et al. *Clin Microbiol Infect* 2017; 11. Pii:S1198-743X(17)30541-4. Doi: 10.1016/j.cmi.2017.10.004 [Epub Ahead of Print].
 10. Iosifidis E, Chochliourou E, Violaki A, Chorafas E, Psachna S, Roumpou A, et al. Evaluation of the new Centers for Disease Control and Prevention ventilator-associated event module and criteria in critically ill children in Greece. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016; 11:1-5.
 11. Phongjitsiri S, Coss-Bu J, Kennedy C, Silva J, Starke J, Graf J, et al. The Centers for Disease Control and Prevention's new definitions for complications in mechanical ventilation shift the focus of quality surveillance and predict clinical outcomes in PICU. *Crit Care Med* 2015; 43:2446-51.
 12. Rello J, Lisboa T, Koulentis D. Respiratory infections in patients undergoing mechanical ventilation. *Lancet Respir Med* 2014;9:764-774.
 13. Klompas M, Li L, Menchaca JT, Gruber S. Ultra-short-course antibiotics for patients with suspected ventilator-associated pneumonia but minimal and stable ventilator settings. *Clin Infect Dis* 2016; 64:870-876.

14. Rello J, Bunsow E. What is the research agenda in ventilator-associated pneumonia? *Int J Infect Dis* 2016; 51:110-112.

Funding. – Supported in part by CIBERES, PCI Pneumonia, Instituto Salud Carlos III, Madrid, Spain.

Conflicts of interest. – The authors declare no conflicts of interest.

Acknowledgements. – We thanks Michael Niederman, New York (USA); Rafael Fernández, Manresa (Spain); Francisco-Valenzuela-Sanchez (Jerez de la Frontera, Spain); and Joan Balcells (Barcelona, Spain) for critical comments of the manuscript.