

2. Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ανάπτυξη και την έκβαση της πνευμονίας στον αναπνευστήρα

Θ. Νιτσοτόλης, Ο. Ανδρούτσος, Κ. Σακελλαρίδης, Κ. Κατσιφά, Σ. Παπακωστόπουλος, Ε. Γκούγκης, Π. Τσελιώτη, Β. Γραμματικοπούλου, Ε. Μάγειρα, Α. Λυσικάτου, Δ. Δημητριάδου, Α. Πρεκατές.
Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, «Τζάνειο» Νοσοκομείο.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στόχοι: Η πνευμονία στον αναπνευστήρα (ΠΑ) είναι μια από τις συχνότερες λοιμώξεις στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) και σχετίζεται με υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας. Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να αναγνωρίσει τους παράγοντες που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη της ΠΑ και τους παράγοντες που επηρεάζουν την έκβαση της.

Υλικό και μέθοδος: Σε αυτή την προοπτική μελέτη παρατήρησης, συμμετείχαν συνολικά 255 πολυτραυματίες ή μετεγχειρητικοί ασθενείς, που εισήχθησαν διαδοχικά σε μια γενική ΜΕΘ. Οι παράγοντες, που σχετίζονταν με τη συχνότητα και την έκβαση της ΠΑ, προσδιορίστηκαν με τη βοήθεια μονοπαραγοντικών και πολυπαραγοντικών μοντέλων ανάλυσης.

Αποτελέσματα: Από το συνολικό δείγμα των 255 ασθενών, οι 83 (33,3%) ασθενείς εμφάνισαν ΠΑ. Η μονοπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι, παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΠΑ (στατιστικά σημαντική συσχέτιση) ήταν η ηλικία, η λευκοκυττάρωση, τα φάρμακα που μπλοκάρουν τη νευρομυϊκή σύναψη (NMBs), ο μηχανικός αερισμός πέραν των 5 ημερών, ο ασταθής θώρακας, το ARDS, ο πνευμοθώρακας, ο αιμοθώρακας, η πολυοργανική ανεπάρκεια, το AIS του θώρακα > 4, η παχυσαρκία και η τραχειοστομία. Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η χρήση των NMBs ($p=0.001$), η λευκοκυττάρωση ($p=0.001$), ο ασταθής θώρακας ($p=0.022$), η παχυσαρκία ($p=0.010$) και ο μηχανικός αερισμός πέραν των 5 ημερών ($p=0.031$) ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΠΑ. Η θνητότητα των ασθενών που ανέπτυξαν ΠΑ ήταν 38,8% και 32,3% ήταν σ' αυτούς που δεν ανέπτυξαν ΠΑ. Οι παράγοντες, που είχαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση, στην πολυπαραγοντική ανάλυση, με τη θνητότητα των ασθενών με ΠΑ, ήταν η ηλικία ($p=0.002$), η πολυοργανική ανεπάρκεια ($p=0.008$), η καταπληξία ($p=0.005$) και η ουραιμία ($p=0.038$).

Συμπεράσματα: Οι πλέον σημαντικοί προδιαθεσικοί παράγοντες για την ανάπτυξη ΠΑ είναι η διάρκεια του μηχανικού αερισμού, ο ασταθής θώρακας, η χρήση NMBs, η παχυσαρκία και η ηλικία. Η έκβαση εξαρτάται από πληθώρα παραγόντων, κυρίως δε από τις συνολικές επιπλοκές των ασθενών αυτών.

Λέξεις κλειδιά: Πνευμονία στον αναπνευστήρα, παράγοντες κινδύνου, συχνότητα, θνητότητα, παχυσαρκία.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πνευμονία αποτελεί την πιο συχνή λοίμωξη στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας, ενώ αποτελεί το 31% των νοσοκομειακών λοιμώξεων [1]. Είναι η δεύτερη πιο συχνή νοσοκομειακή λοίμωξη μεταξύ των ασθενών, που νοσηλεύονται στις ΜΕΘ, και η κύρια αιτία θανάτου από νοσοκομειακές λοιμώξεις στις ΗΠΑ. Η πνευμονία, που αναπτύσσεται δύο ή περισσότερα εικοσιτετράωρα από τη διασωλήνωση και την εφαρμογή του μηχανικού αερισμού, είναι γνωστή ως ΠΑ και αποτελεί μία από τις συχνότερες λοιμώξεις μεταξύ των ασθενών, που είναι διασωληνωμένοι και τίθενται σε μηχανικό αερισμό [2]. Ο επιπολασμός της ΠΑ στις ΜΕΘ κυμαίνεται μεταξύ 5 και 67%, με τα ποσοστά θανάτου να κυμαίνονται μεταξύ 24 και 50%. Η

επίπτωση της ΠΑ αυξάνει με την διάρκεια του μηχανικού αερισμού. Ο σχετικός κίνδυνος για ΠΑ είναι υψηλότερος νωρίς στην πορεία της νοσηλείας και υπολογίζεται στο 3% ανά ημέρα κατά τις 5 πρώτες ημέρες του μηχανικού αερισμού, 2% ανά ημέρα κατά τις επόμενες 5-10 ημέρες και 1% ανά ημέρα έκτοτε. Παρά την πρόοδο, που έχει σημειωθεί στην διάγνωση, τη θεραπεία και την πρόληψη της ΠΑ, αυτή παραμένει ιδιαίτερα σημαντικό αίτιο νοσοκομειακής θνητότητας. Σε αντίθεση με άλλες συχνές λοιμώξεις (π.χ. του ουροποιητικού και του δέρματος) στις οποίες η θνητότητα είναι πολύ χαμηλή και κυμαίνεται μεταξύ 1 και 4%, η θνητότητα στη ΠΑ κυμαίνεται μεταξύ 20-50% και μπορεί να φτάνει το 70% σε κάποιες

Μονάδες ή όταν η πνευμονία οφείλεται σε παθογόνα υψηλής επικινδυνότητας. Μολονότι, η αποδοτέα θνητότητα της ΠΣΑ είναι ακόμα υπό συζήτηση, έχει επαρκώς αποδειχθεί πως η ΠΣΑ αποτελεί προγνωστικό παράγοντα τόσο για την διάρκεια της μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής όσο και για τη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ, που αμφότερα έχουν υψηλό οικονομικό κόστος [3].

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι, η διάρκεια του μηχανικού αερισμού, η ΧΑΠ, η χρόνια πνευμονική νόσος, η ηλικία, η βαριά κρανιοεγκεφαλική κάκωση ή η αυξημένη ενδοκράνια πίεση, η ανοσοκαταστολή και άλλοι παράγοντες έπαιξαν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη ΠΑ [4]. Πρόσφατες μελέτες σχετικά με τις στρατηγικές πρόληψης και θεραπείας της ΠΑ έχουν τροποποιήσει τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου και τους παράγοντες που καθορίζουν την έκβαση της ΠΑ. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να αναγνωρίσει τόσο τους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της ΠΑ (και ποιοι από αυτούς σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα) όσο και τους προγνωστικούς παράγοντες για την έκβαση της.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε μια γενική ΜΕΘ (παθολογική-χειρουργική) 12 κλινών μεταξύ Σεπτεμβρίου 2006 και Φεβρουαρίου 2009.

Επιλογή ασθενών

Διακόσιοι πενήντα πέντε (255) ενήλικες ασθενείς, πολυτραυματίες ή μετεγχειρητικούς, που αερίζονταν μηχανικά για τουλάχιστον 48 ώρες συμμετείχαν στη μελέτη. Οι ασθενείς έφεραν είτε σωλήνα τραχειοστομίας, είτε στοματοτραχειακό. Τα κυκλώματα όλων των αναπνευστήρων άλλαζαν κάθε 48 ώρες. Το σύνολο των ασθενών λάμβανε αντιβιοτική αγωγή και έφερε ρινογαστρικούς σωλήνες καθόλη τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού.

Η διάγνωση της ΠΑ στηρίχθηκε στα κριτήρια του American College of Chest Physicians [5] και ορίστηκε ως εμφάνιση νέας ή νέων ή επιδείνωση των ήδη υπαρχόντων επίμονων ακτινολογικών ευρημάτων, που είχαν απαντήσει μετά τη διασωλήνωση και τη μηχανική αναπνοή. Επίσης, τουλάχιστον τα ακόλουθα κριτήρια θα πρέπει να πληρούνται: **1)** θερμοκρασία > 38,3°C, **2)** WBC > 10.000κ/μm³, **3)** ένας ή περισσότεροι μικροοργανισμοί αναπτύσσονται στην καλλιέργεια του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (ΒΚΕ) σε συγκέντρωση >105 cfu/ml. Στους ασθενείς με υποψία ΠΑ η αντιβιοτική αγωγή δεν

τροποποιήθηκε τις τελευταίες 3 ημέρες προ της βρογχοσκόπησης. Οι ουδετεροπενικοί ασθενείς (<1000 ουδετερόφιλα/μm³) που ανέπτυξαν πνευμονία στις 2 πρώτες ημέρες της νοσηλείας τους στη ΜΕΘ, οι ασθενείς που είχαν υποστεί μεταμόσχευση πνευμόνων καθώς και όσοι είχαν ενταχθεί σε προηγούμενες μελέτες στη ΜΕΘ, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Μόνο οι ασθενείς με το πρώτο επεισόδιο της ΠΑ έγιναν αποδεκτοί.

Ορισμοί

Θεωρήθηκε ότι οι ασθενείς ήταν πολυτραυματίες εφόσον είχαν τραύματα σε 2 ή περισσότερα μείζονα όργανα και είχαν υποστεί μείζον χειρουργείο υπό γενική αναισθησία ή/και αναπνευστική υποστήριξη. Καπνιστές ορίστηκαν οι ασθενείς, που είχαν τουλάχιστον 8 πακέτα έτη. Ως παχύσαρκοι χαρακτηρίστηκαν όσοι είχαν βάρος σώματος τουλάχιστον 20% μεγαλύτερο του ιδανικού τους και για τον σκοπό αυτό το σύνολο των ασθενών ζυγίστηκε σε ειδικές ζυγαριές. Ως APACHE II score καταγράφηκε η χειρίστη βαθμολογία της εν λόγω κλίμακας στην εισαγωγή των ασθενών στη ΜΕΘ. Όταν η βαθμολογία στη GCS κλίμακα ήταν < 8 οι ασθενείς θεωρούνταν ότι ήταν σε κωματώδη κατάσταση. Ο ασταθής θώρακας ορίστηκε όταν υπήρχαν κατάγματα σε 3 διαδοχικές πλευρές και σε 2 σημεία στο ίδιο οριζόντιο επίπεδο. Η κλίμακα AIS χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της βαρύτητας του τραύματος του θώρακα [17]. Για τη διάγνωση του ARDS χρησιμοποιήθηκαν τα γνωστά κριτήρια [18]. Οι ασθενείς έπασχαν από πολυοργανική ανεπάρκεια (MOF), όταν εμφάνιζαν ανεπάρκεια δύο ή περισσότερων οργάνων τις τελευταίες 24-48 ώρες. Ως ουραιμία θεωρήθηκαν οι τιμές ουρίας > 50mg/dl ή οι τιμές της κρεατινίνης ≥ 1,5 mg/dl στο αίμα. Θεωρήσαμε ότι οι ασθενείς λάμβαναν NMBs όταν χορηγούνταν για 2 και πλέον συνεχείς ημέρες. Χορηγήσαμε NMBs στη ΜΕΘ όταν οι ασθενείς είχαν: **1)** αυξημένες ανάγκες σε O₂, **2)** αιμοδυναμική αστάθεια, **3)** κόπωση αναπνευστικών μυών **4)** αυξημένη ενδοκράνια πίεση και **5)** ανέπτυξαν ARDS.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως συχνότητες (%) όταν πρόκειται για ποσοτικές μεταβλητές ή ως μέσες τιμές ± σταθερή απόκλιση όταν αυτές κατανέμονται κανονικά. Η κανονική κατανομή αξιολογήθηκε με το Kolmogorov-Smirnov test. Οι διαφορές μεταξύ των ασθενών ελέχθησαν με το two-sample t-test (2 ομάδες) ή το one-way ANOVA

(3 ομάδες) για μεταβλητές με κανονική κατανομή και με το Mann-Whitney (2 ομάδες) ή το Kruskal-Wallis (3 ομάδες) για τις λοιπές κατανομές. Συσχετίσεις μεταξύ δίτιμων μεταβλητών έγιναν με το χ^2 ή το Fisher's exact test ανάλογα. Μονοπαραγοντική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να συγκριθούν μεταβλητές από τις ομάδες ενδιαφέροντος που δημιουργήθηκαν ώστε να ανιχνευθούν συσχετίσεις των παραγόντων που μελετήθηκαν με τη συχνότητα της ΠΑ όπως επίσης και με τη θνητότητα των ασθενών με ΠΑ. Πολυπαραγοντική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση παλινδρομής ανάλυσης με βήμα προς βήμα προσέγγιση για την είσοδο νέων όρων στο μοντέλο με το 0.05 ως όριο αποδοχής ή απόρριψης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κατά την χρονική διάρκεια της μελέτης συμπεριλήφθηκαν 255 ασθενείς. Αυτοί οι ασθενείς ήταν ηλικίας 50.06 ± 20.34 , κυρίως άνδρες [205, (80.4%)], και η μέση περίοδος διασωλήνωσης ήταν 22.65 ± 17.14 ημέρες, με τους περισσότερους να ξεπερνούν τις 5 ημέρες διασωλήνωσης. Η κλίμακα Γλασκώβης ήταν 10 ± 3 και το APACHE II score ήταν 20 ± 7 . Παχύσαρκοι ήταν το 29.4% (75 ασθενείς), ενώ καπνιστές ήταν 173 (71.8%). ΧΑΠ είχαν 40 ασθ. (15.7%) και ARDS προέκυψε στο 30 (11.8%) των ασθενών. Σύμφωνα με την αρχική διάγνωση, 59 (23.1%) ήταν ασθενείς με πολλαπλά τραύματα και κρανιοεγκεφαλική κάκωση χωρίς χειρουργική επέμβαση, 120 (47%) ήταν μετεγχειρητικοί ασθενείς χωρίς κρανιοεγκεφαλική κάκωση και 76 (29.9%) ήταν ασθενείς με ένα συνδυασμό χαρακτηριστικών των δύο προηγούμενων ομάδων. Από την μελέτη των 255 ασθενών, οι 85 (33.3%) ανέπτυξαν ΠΑ. Από τους ασθενείς με πολλαπλά τραύματα και κρανιοεγκεφαλική κάκωση χωρίς χειρουργική επέμβαση, 24 από τους 85 ασθ. (40.7%) ανέπτυξαν ΠΑ, το ίδιο συνέβη σε 35 (29.2%) μετεγχειρητικούς ασθενείς και σε 26 (30.1%) ασθενείς που συνδύαζαν τα παραπάνω χαρακτηριστικά. Από τους 85 ασθενείς με ΠΑ, 24 (28%) ανέπτυξαν πρώιμη ΠΑ και 61 (72%) όψιμη ΠΑ, χωρίς σημαντική στατιστικά διαφορά μεταξύ των υποομάδων των ασθενών αναφορικά με την υποκείμενη κατάσταση κατά την εισαγωγή τους στην ΜΕΘ ($p=0.533$). Μεταξύ των ασθενών που ανέπτυξαν ΠΑ και εκείνων που δεν εμφάνισαν ΠΑ, κατά την διάρκεια της παραμονής στη ΜΕΘ, υπήρχε μία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ

τους αναφορικά με την ηλικία ($p=0.043$), τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων ($p<0.0001$), τη σοβαρότητα του τραύματος του θώρακα [AIS του θώρακα >4 ($p=0.001$)], τον πνευμοθώρακα ($p=0.001$), τον αιμοθώρακα ($p=0.011$), την ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων ($p=0.043$), το ARDS ($p=0.004$), τη χρήση φαρμάκων που προκαλούν νευρομυϊκό αποκλεισμό ($p=0.005$), την τραχειοστομία ($p=0.023$), και την παχυσαρκία ($p=0.041$). Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων αναφορικά με την διάρκεια του μηχανικού αερισμού ($p=0.078$), την κλίμακα Γλασκώβης ($p=0.0425$), το APACHE II score ($p=0.087$), την επαναδιασωλήνωση ($p=0.235$), την ΧΑΠ ($p=0.903$), τον ΣΔ ($p=0.540$), την κακοήθεια ($p=0.162$), το κάπνισμα ($p=0.238$), την ΑΥ ($p=0.283$) και την καταπληξία ($p=0.090$).

Οι Gram (-) εντερικοί βάκιλοι ήταν οι πιο συχνά απομονωμένοι μικροοργανισμοί από τις ποσοτικές καλλιέργειες της ΒΚΕ, στους ασθενείς που εμφάνισαν ΠΑ. Το Acinetobacter (25.9%), η Pseudomonas aeruginosa (21.2%), η Klebsiella (17.7%) και το Enterobacter (7%) ήταν οι κυρίαρχοι μικροοργανισμοί σε ασθενείς με ΠΑ. Τα αποτελέσματα των καλλιεργειών, που λήφθηκαν από την ΒΚΕ, έδειξαν ότι ένα υψηλό ποσοστό των ασθενών με ΠΑ εμφάνιζαν πολυμικροβιακή ΠΑ (**Πίνακας 1**).

Ο **πίνακας 2** δείχνει τους πιθανούς παράγοντες κινδύνου που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη της ΠΑ. 12 παράγοντες κινδύνου καταδείχθηκαν στατιστικά σημαντικοί για την ανάπτυξη ΠΑ στην μονοπαραγοντική ανάλυση: ηλικία ($p=0.044$), λευκά ($p<0.001$), ΝΜΒs ($p=0.008$), μηχανικός αερισμός >5 ημέρες ($p=0.004$), χαλαρός (ασταθής) θώρακας ($p=0.001$), ARDS ($p=0.005$), πνευμοθώρακας ($p=0.002$), αιμοθώρακας ($p=0.025$), ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων ($p=0.045$), AIS του θώρακα >4 ($p=0.002$), παχυσαρκία ($p=0.043$) και τραχειοστομία ($p=0.024$).

Η πολυπαραγοντική ανάλυση (**Πίνακας 3**) έδειξε ότι, η χρήση φαρμάκων που προκαλούν νευρομυϊκό αποκλεισμό ($p=0.001$), τα λευκά αιμοσφαίρια ($p<0.001$), ο ασταθής θώρακας ($p=0.022$), η παχυσαρκία ($p=0.010$) και ο μηχανικός αερισμός > 5 ημέρες ($p=0.031$) ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΠΑ.

Πίνακας 1.

Κύρια παθογόνα τα οποία απομονώθηκαν από τους ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν ΠΑ

Παθογόνα	Επιπολασμός
St aureus	5 (5.9)
MRSA	1 (1.2)
MSSA	4 (4.7)
Pseudomonas aeruginosa	18 (21.2)
Acinetobacter species	22 (25.9)
Enterobacter species	7 (8.2)
Klebsiella species	15 (17.7)
Candida	2 (2.3)
St + Ps	1 (1.2)
St +Ac	1 (1.2)
Ps + Ac	2 (2.3)
Ac + Kl	4 (4.7)
Ps + Kl	2 (2.3)
Ac + Ent	4 (4.7)
St + Ent	1 (1.2)
Ac +Ps +Kl	1 (1.2)

Οι τιμές δίνονται ως απόλυτος αριθμός (%). St- Staphylococcus; Ps – Pseudomonas; Ac- Acinetobacter; Kl – Klebsiella; Ent- Enterobacter

Πίνακας 2.

Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της ΠΑ: Μονοπαραγοντική ανάλυση

Μεταβλητές	Exp(β)	95% CI	p-value
Ηλικία (έτη)	0.987	0.974-0.998	0.044
Φύλο	2.003	0.968-4.145	0.061
Κλίμακα Γλασκώβης	0.943	0.825-1.078	0.392
Κλίμακα Γλασκώβης <8	1.236	0.734-2.082	0.426
Λευκά αιμοσφαίρια	1.002	1.001-1.987	<0.0001
Ασταθής θώρακας	6.82	2.12-21.86	0.001
ARDS	3.019	1.389-6.561	0.005
AIS of thorax >4	3.208	1.518-6.777	0.002
Πνευμοθώρακας	3.71	1.603-8.585	0.002
Αιμοθώρακας	6.38	1.250-32.311	0.025
Shock	0.470	0.928-2.760	0.091
APACHE II score	1.032	0.995-1.570	0.088
Μηχανικός αερισμός	1.022	0.997-1.047	0.086
Μηχανικός αερισμός>5 ημέρες	2.85	1.247-8.599	0.004
ΠΑχυσαρκία	0.533	0.289-0.980	0.043
Πολυοργανική ανεπάρκεια	1.779	1.014-3.122	0.045
Νευρομυϊκοί αποκλειστές	4.063	1.448-11.402	0.008
Αλβουμίνη <3gr	1.213	0.716-2.053	0.473
Ουραιμία	0.813	0.429-1.539	0.524
Επαναδιασωλήνωση	1.567	0.743-3.303	0.238
Τραχειοστομία	2.02	1.099-3.731	0.024
Κατάγματα > 3 πλευρών	2.475	0.944-6.489	0.065
Ολική παρεντερική διατροφή	1.439	0.952-2.174	0.084
Κορτικοστεροειδή	1.670	0.753-3.707	0.207
Κάπνισμα	0.711	0.403-1.254	0.239
Συνοσηρότητα			
ΧΑΠ	0.956	0.466-1.964	0.903
Σακχαρώδης Διαβήτης	0.744	0.288-1.923	0.541
Αρτηριακή Υπέρταση	0.724	0.401-1.307	0.284
Καρκίνος	2.53	0.685-9.352	0.164

Πίνακας 3.

Πολυπαραγοντική ανάλυση των παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση της ΠΑ

Μεταβλητές	Exp (β)	95% CI	p-value
Νευρομυϊκοί αποκλειστές	4.484	1.629-14.423	0.001
Λευκά αιμοσφαίρια	1.001	1.001-1.952	0.0001
Ασταθής θώρακας	6.998	2.125-23.043	0.022
Παχυσαρκία	0.554	0.232-0.835	0.010
Μηχανικός αερισμός >5 ημέρες	2.686	1.353-8.568	0.031

Ποσοστό θνητότητας

Από τους 255 ασθενείς της μελέτης οι 88 (34.5%) απεβίωσαν. Η θνητότητα των ασθενών που εμφάνισαν ΠΑ ήταν 38.8% (33 από τους 85 ασθενείς) και 32.3% (55 από τους 170 θνητότητα) για τους ασθενείς χωρίς ΠΑ ($p=0.306$). Οι ασθενείς με πρώιμη ΠΑ είχαν θνητότητα 33.3% (7/21) έναντι θνητότητας 40.6% (26/64) σε όψιμης έναρξης ΠΑ ($p=0.516$).

Η μονοπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι οι παράγοντες που συνδέονται με την θνητότητα, σε ασθενείς που εμφάνισαν ΠΑ, ήταν η ηλικία ($p<0.0001$), ARDS ($p<0.0001$), η ΧΑΠ ($p=0.021$), το APACHE II score ($p<0.0001$), η χρήση φαρμάκων που προκαλούν νευρομυϊκό αποκλεισμό ($p=0.006$), η ουραιμία ($p=0.005$), η αλβουμίνη < 3gr/l ($p=0.002$), η ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων ($p=0.002$), η καταπληξία ($p<0.0001$) και η AIS του θώρακα >4 ($p=0.027$) (Πίνακας 4). Οι παράγοντες που διατηρούν μία στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την θνητότητα σε ασθενείς με ΠΑ στην πολυπαραγοντική ανάλυση ήταν η ηλικία ($p=0.002$), η ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων ($p=0.008$), η καταπληξία ($p=0.005$) και η ουραιμία ($p=0.038$) (Πίνακας 5).

Πίνακας 4.

Παράγοντες οι οποίοι σχετίζονται με την θνητότητα σε ασθενείς με ΠΑ: Μονοπαραγοντική ανάλυση

Μεταβλητές	Exp(β)	95% CI	p-value
Ηλικία (έτη)	1.050	1.024-1.078	<0.0001
Φύλο	0.479	0.133-1.718	0.258
Κλίμακα Γλασκώβης	0.889	0.714-1.107	0.293
Κλίμακα Γλασκώβης <8	0.611	0.254-1.471	0.272
Λευκά αιμοσφαίρια	1.005	1.002-1.459	0.324
Ασταθής θώρακας	0.478	0.119-1.913	0.297
ARDS	20.83	0.431-31.288	0.0001
Ais of thorax >4	0.225	0.060-0.846	0.027
Πνευμοθώρακας	0.933	0.304-2.865	0.904
Αιμοθώρακας	0.899	0.765-2.151	0.767
Shock	2.41	1.120-9.260	0.0001
APACHE II score	1.272	1.149-1.408	0.0001
Μηχανικός αερισμός	1.013	0.969-1.058	0.570
Μηχανικός αερισμός >5 ημέρες	2.876	1.779-12.055	0.576
Παχυσαρκία	1.792	0.627-5.121	0.276
Πολυοργανική ανεπάρκεια	3.231	1.053-9.426	0.002
Νευρομυϊκοί αποκλειστές	9.378	1.878-21.079	0.006
Αλβουμίνη <3 gr	2.501	1.470-8.440	0.002
Ουραιμία	2.68	1.293-6.023	0.005
Επαναδιασωλήνωση	0.579	0.166-2.027	0.393
Τραχειοστομία	1.357	0.485-3.799	0.561
Κατάγματα > 3 πλευρών	0.131	0.016-1.087	0.060
Ολική παρεντερική διατροφή	0.603	0.307-1.185	0.142
Κορτικοστεροειδή	1.289	0.392-4.216	0.678
Κάπνισμα	0.778	0.309-1.955	0.593
Συνοσηρότητα			
ΧΑΠ	3.500	0.489-12.115	0.021
Σακχαρώδης Διαβήτης	2.337	0.489-11.558	0.283
Αρτηριακή Υπέρταση	1.250	0.459-3.403	0.662
Καρκίνος	0.605	0.306-10.086	0.726

Πίνακας 5.

Πολυπαραγοντική ανάλυση για την θνητότητα των ασθενών με ΠΑ

Μεταβλητές	Exp (β)	95% CI	p-value
Ηλικία (έτη)	1.094	1.039-1.151	0.001
Πολυοργανική ανεπάρκεια	2.811	1.238-5.189	0.023
Shock	3.170	1.278-9.315	0.002
Ουραιμία	3.101	1.039-5.228	0.022

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σε αυτή την προοπτική μελέτη παρατήρησης σε διασωληνωμένους και μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με πολλαπλά τραύματα ή/και μείζων χειρουργείο, ΠΑ διαγνώσθηκε στο 33.3%. Η συχνότητα της ΠΑ επηρεαζόταν από διάφορους παράγοντες, δώδεκα σύμφωνα με την μελέτη μας, μεταξύ των οποίων εκείνοι που είχαν ανεξάρτητη συσχέτιση με την ανάπτυξη της ΠΑ να είναι: η χρήση φαρμάκων που προκαλούν νευρομυϊκό αποκλεισμό, ο χαλαρός (ασταθής) θώρακας, η παχυσαρκία, ο αριθμός των λευκοκυττάρων και ο μηχανικός αερισμός > 5 ημέρες. Επίσης σημαντικό εύρημα στην μελέτη μας είναι η αυξημένη θνητότητα στους ασθενείς με ΠΑ. Τα αποτελέσματά μας υποδηλώνουν ότι οι παράγοντες που συμβάλουν στην αυξημένη θνητότητα των ασθενών με ΠΑ σχετίζονται περισσότερο με την βαρύτητα της καταστάσεως του ασθενούς, όπως η ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων, η καταπληξία, η ουραιμία και η ηλικία οι οποίοι ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες θνητότητας.

Η επίπτωση της ΠΑ που αναφέρεται στην σχετική βιβλιογραφία ποικίλει ευρέως με ποσοστά από 10% μέχρι 65% [6]. Αυτό οφείλεται κυρίως στα διαφορετικά διαγνωστικά κριτήρια και στις αποκλίσεις του πληθυσμού των ασθενών, που περιλαμβάνονται σε αυτές τις μελέτες. Ο κύριος λόγος είναι η έλλειψη κλινικών και ακτινολογικών κριτηρίων με υψηλό δείκτη ειδικότητας και ευαισθησίας για την διάγνωση της πνευμονίας.

Η παράταση της παραμονής στην ΜΕΘ ως άμεσο επακόλουθο της ΠΑ έχει εκτιμηθεί σε διάφορες μελέτες. Όμως είναι δύσκολο να καθοριστεί η διάρκεια του μηχανικού αερισμού που θα μπορούσε να προκαλέσει ή να επηρεάσει την ΠΑ. Τόσο οι απλές όσο και οι πολυκεντρικές μελέτες έχουν δείξει την ΧΑΠ, την εισρόφηση γαστρικού περιεχομένου, το ARDS και την σήψη ως τους περισσότερο κοινούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της ΠΑ, ενώ τα αποτελέσματα είναι αντιφατικά αναφορικά με την επίπτωση της ΠΑ μεταξύ των μετεγχειρητικών και μη ασθενών [7,8],

πιθανώς λόγω του διαφορετικού σχεδιασμού των μελετών. Στην μελέτη μας, ο χαλαρός (ασταθής) θώρακας βρέθηκε ότι ήταν ένας από τους παράγοντες κινδύνου που προδιάθετε στην εμφάνιση ΠΑ. Η πιο πιθανή εξήγηση για αυτό είναι η εμφάνιση μη ομοιόμορφης διάτασης και αερισμού των 2 πνευμόνων στον χαλαρό (ασταθής) θώρακα εξαιτίας της ασύγχρονης και μειωμένης κίνησης των πνευμόνων. Επιπρόσθετα, η ενδοπεζωτική πίεση του ελεύθερα κινούμενου τμήματος του θωρακικού τοιχώματος διαφέρει από τον υπόλοιπο φυσιολογικό πνεύμονα. Αυτές οι ασύγχρονες και παράδοξες κινήσεις συνήθως οδηγούν σε κατακράτηση των εκκρίσεων και τελικά στην ανάπτυξη ΠΑ. Ο αντίκτυπος της χορήγησης φαρμάκων που προκαλούν νευρομυϊκό αποκλεισμό (NMBs) στην ανάπτυξη ΠΑ ήταν μια καθολική διαπίστωση. Αυτό θα μπορούσε να οφείλεται στο γεγονός ότι τα NMBs προκαλούν παράλυση των φαρυγγικών και τραχηλικών μυών οι οποίοι είναι απαραίτητοι για την προστασία των κατώτερων αεραγωγών από την εισρόφηση των μικροβιακά αποικισμένων εκκρίσεων του στοματοφάρυγγα. Επίσης καταστέλλουν το αντανακλαστικό του βήχα και προκαλούν μερική ή πλήρη παράλυση του διαφράγματος. Άρα οι NMBs προκαλούν στάση των τραχειοβρογχικών εκκρίσεων, ατελεκτασία και τελικά πνευμονία.

Ενώ η σύνδεση μεταξύ της παχυσαρκίας και πολλών χρόνιων καταστάσεων είναι δεδομένη, υπάρχει ακόμα αξιόλογη διαμάχη αναφορικά με τον ρόλο της παχυσαρκίας στην έκβαση στην ΜΕΘ και μετά από τραύμα. Ένας αριθμός συγγραφέων έχουν τεκμηριώσει την χειρότερη έκβαση σε παχύσαρκους ασθενείς στην ΜΕΘ, αλλά άλλοι δεν κατάφεραν να αποδείξουν διαφορές στην έκβαση που σχετίζονταν με την παχυσαρκία [9]. Οι παχύσαρκοι ασθενείς έχουν κατασταλαμένη την λειτουργικότητα των πνευμόνων τους που χαρακτηρίζεται από μειωμένους πνευμονικούς όγκους και ενδοτικότητα όπως επίσης από διαταραχές αερισμού αιματώσεως. Οι τεχνητοί αεραγωγοί είναι συχνά δυσκολότερο να διατηρηθούν σε παχύσαρκους ασθενείς και ο

απεικονιστικός έλεγχος μπορεί να εμφανίζει μειωμένη αξιοπιστία και καθυστέρηση στην αναγνώριση επικείμενων επιπλοκών. Οι παχύσαρκοι ασθενείς επίσης εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά θωρακικού τραύματος, κατάγματος πλευρών και πνευμονικών θλάσεων και μία τάση για σοβαρότερη βλάβη του θώρακα. Το επιπλέον λίπος σώματος περιορίζει τις κινήσεις του διαφράγματος. Αυτοί οι ήδη αναφερόμενοι μηχανισμοί θα μπορούσαν να καθορίσουν την επίδραση της παχυσαρκίας στην ανάπτυξη ΠΑ και στην έκβαση. Επιπρόσθετα η παρατεταμένη νοσηλεία, απαραίτητη για παχύσαρκους ασθενείς μετά από μερικούς μείζονες τραυματισμούς ή χειρουργικές επεμβάσεις, θα μπορούσαν να προδιαθέσουν στην ανάπτυξη της ΠΑ.

Η ΠΑ έχει αναγνωριστεί ως ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου θνητότητας από πολλές μελέτες. Παρόλα αυτά άλλες μελέτες απέτυχαν να ανιχνεύσουν την ΠΑ ως έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου αυξημένης θνητότητας. Η επιλογή και ο αποκλεισμός των πιθανών παραγόντων κινδύνου και των ποικίλων χαρακτηριστικών των ασθενών μπορούν να εξηγήσουν τα αντικρουόμενα αποτελέσματα. Δύο από τις 8 περιπτώσεις control κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ΠΑ συνδυάζεται με σημαντική αύξηση της θνητότητας [10]. Το ποσοστό θνητότητας, όμως, δεν διαφέρει σημαντικά μεταξύ των ασθενών με ΠΑ και των ομάδων ελέγχου σε άλλες μελέτες, ενώ παράγοντες που καθορίζουν την έκβαση σε ασθενείς με ΠΑ δεν διαφέρουν από

τους ήδη καταγεγραμμένους σε μελέτες που συνδέουν την ΠΑ με αυξημένη θνητότητα. Στα αποτελέσματά μας δεν υπάρχει διαφορά στην θνητότητα μεταξύ ασθενών με και χωρίς ΠΑ.

Ένας πιθανός περιορισμός στην μελέτη μας είναι τα χρησιμοποιούμενα κριτήρια για την διάγνωση της πνευμονίας. Στην μελέτη μας ορίσαμε την ΠΑ με βάση τα κριτήρια της American College of Chest Physicians. Το score της κλινικής πνευμονικής λοίμωξης (CPIS) θεωρήθηκε περισσότερο ευαίσθητο για την διάγνωση της ΠΑ, αλλά σε μία πρόσφατη δημοσίευση που επικύρωνε το CPIS με βιοψία πνεύμονα, το score δεν βρέθηκε ανώτερο από τα συμβατικά κλινικά κριτήρια [11].

Συμπερασματικά η μελέτη μας επιβεβαιώνει ότι η ΠΑ είναι παρούσα σε αρκετά μεγάλο αριθμό διασωληνωμένων και μηχανικά υποστηριζόμενων ασθενών. Αυτή η κατάσταση είναι στενά σχετιζόμενη, εκτός από τους παράγοντες που έχουν να κάνουν με την υποκείμενη ιατρική κατάσταση και τις επιπλοκές που εμφανίζονται ανά πάσα στιγμή, με τους παράγοντες τους σχετικούς με την θεραπεία αυτών των ασθενών όπως την χρήση φαρμάκων που προκαλούν νευρομυϊκό αποκλεισμό (NMBs) όπως επίσης και με την επιδημία του αιώνα μας την παχυσαρκία. Αυτοί οι παράγοντες επηρεάζουν όχι μόνο την εμφάνιση ΠΑ αλλά και την έκβασή της. Περισσότερες προοπτικές μελέτες απαιτούνται για μία πιο διεξοδική καταγραφή όλων εκείνων των παραγόντων που καθορίζουν την εμφάνιση ΠΑ αλλά και την έκβασή της.

SUMMARY

Background: Ventilator associated pneumonia (VAP) is one of the most common causes of intensive care unit (ICU) infections and has been associated with increased morbidity and mortality. The aim of this study was to identify risk factors of pneumonia and factors which affect its outcome in mechanically ventilated patients.

Design: In this prospective observational study we studied 255 consecutive multi-trauma or and postoperative patients admitted to a general ICU. Variables associated with the frequency of VAP and its outcome were determined using univariate and multivariate analyses.

Results: Out of the study's 255 patients, 85 (33.3%) developed VAP. Univariate analysis showed a statistically significant correlation of age, leucocytes, neuromuscular blockade drugs (NMBs), mechanical ventilation >5 days, flail chest, ARDS, pneumothorax, hemothorax, multiple organ failure, AIS of thorax>4, obesity and tracheostomy. Multivariate analysis showed that the use of NMBs ($p=0.001$), leukocytes ($p<0.001$), flail chest ($p=0.022$), obesity ($p=0.010$) and mechanical ventilation of more than 5 days ($p=0.031$) were independent risk factors for the development of VAP. The mortality of patients who developed VAP was 38.8% and 32.3% for those without VAP. Factors which retain their statistically significant correlation with mortality in patients with VAP in multivariate analysis were age ($p=0.002$), multiple organ failure ($p=0.008$), shock ($p=0.005$) and uremia ($p=0.038$).

Conclusion: The most significant factors affecting development of VAP are duration of mechanical ventilation, unstable thorax, administration of neuromuscular blockade drugs, obesity and age. The outcome is a result of several factors, mainly overall complications in patients among them.

Keywords: Ventilator associated pneumonia, risk factors, frequency, mortality, obesity .

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: results of the European prevalence of infection in intensive care study. *JAMA* 1995;247:639-644
2. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report data summary from January 1990-May 1999, issued June 1999. *Am J Infect Control* 1999;27(6):520-532
3. Safdar N et al., Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med*, 2005. 33(10): p. 2184-93.
4. Stamm A.M., Ventilator-associated pneumonia and frequency of circuit changes. *Am J Infect Control*, 1998. 26(1): p. 71-3.
5. Baselski, V.S. et al., The standardization of criteria for processing and interpreting laboratory specimens in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest*, 1992. 102(5 Suppl 1): p. 571S-579S.
6. Vidaur L, Planas K, Sierra R et al. Ventilator-associated pneumonia: impact of organisms on clinical resolution and medical resources utilization. *Chest*. 2008 ;133(3): 625-32. *Epub* 2008 Jan 15.
7. Cunnion KM, Weber DJ, Broadhead WE et al. Risk factors for nosocomial pneumonia comparing adult critical care populations. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:158-62
8. Tejerina E, Frutos-Vibar F, Restrepo MI et al. International Mechanical Ventilation Study Group. Incidence, risk factors and outcome of ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care*.2006;21(1): 56-65
9. Duane TM, Dechert T, Aboutanos MB et al. Obesity and outcomes after blunt trauma. *J Trauma* 2006;61:1218-1221
10. Bercault N, Boulain T. Mortality rate attributable to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit: a prospective case-control study. *Crit Care Med* 2001; 29:2303-2309
11. Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2006 ;129(5):1210-8