

# Nutrición por gastrostomía y desarrollo de infecciones respiratorias bajas en adultos sin ventilación mecánica: un estudio de cohorte prospectiva

## Gastrostomy feeding and development of lower respiratory tract infections in adults without mechanical ventilation: a prospective cohort study

Fabián Cortés Muñoz, MSc,<sup>1</sup> Óscar A. Guevara Cruz, MD, MSc.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Enfermero, magister en epidemiología clínica. Profesor asistente, División de Investigaciones, Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia. cortesfabianm@unbosque.edu.co

<sup>2</sup> Especialista en cirugía general. Magister en epidemiología clínica. Profesor asociado, Departamento de Cirugía, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá Colombia. oaguevarac@unal.edu.co

Fecha recibido: 12-06-13  
Fecha aceptado: 27-08-13

### Resumen

**Antecedentes:** Las infecciones respiratorias bajas nosocomiales son, en cuanto a frecuencia, costos e impacto en la salud, las de mayor importancia en los servicios médicos generales y quirúrgicos. Se han identificado factores protectores o de riesgo; otros han sido asociados, ya que se hallan presentes más a menudo entre los afectados, como en el caso de la nutrición por gastrostomía. **Objetivo:** Determinar la asociación entre la nutrición por gastrostomía y el desarrollo de infecciones respiratorias bajas en pacientes adultos sin ventilación mecánica, y modelar el riesgo de dichas infecciones en función del tiempo. **Métodos:** Estudio de cohorte prospectiva, con seguimiento intrahospitalario y domiciliario de 90 días a pacientes con nutrición por gastrostomía y pacientes no expuestos a dicho soporte nutricional hasta la presencia de infecciones respiratorias bajas o censura. Análisis estadístico mediante el método de Kaplan-Meier y el modelo de riesgos proporcionales de Cox. **Resultados:** Se incluyó en el estudio a 128 sujetos (64 en cada cohorte). El 62,5% de los expuestos y el 32,8% de los no expuestos presentaron durante el seguimiento infecciones respiratorias bajas ( $p = 0,0008$ ). La nutrición por gastrostomía aumentó al 180% el riesgo de desarrollar infecciones respiratorias bajas (HR: 2,8; IC 95%: 1,64-4,77;  $p = 0,0001$ ), en comparación con los no expuestos, asociación que aumentó al ajustarse por variables de confusión e interacción (HR: 4,6; IC 95%: 1,95-8,42;  $p = 0,0000$ ). **Conclusión:** La nutrición por gastrostomía representa un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones respiratorias bajas en adultos sin ventilación mecánica, y dicho riesgo varía en función del tiempo.

### Palabras clave

Estudios de cohorte, soporte nutricional, gastrostomía, infección cruzada, infecciones del tracto respiratorio.

### Abstract

**Background:** Nosocomial lower respiratory infections are the most frequent and expensive nosocomial infections in general medical and surgical services, and they are the ones which have the greatest impacts on patients' health. Some risk factors and some protective factors have been clearly identified while others have been associated since they are present in greater frequency among those affected. One of these is percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding. **Objectives:** The objectives of this study were to determine the association between PEG feeding and the development of lower respiratory tract infections in adult patients without mechanical ventilation and to model risk as a function of time. **Methods:** This study was a prospective cohort study with follow-up of patients in the hospital and at home for 90 days. Gastrostomy fed patients and patients without PEG feeding were studied to determine whether lower respiratory infections developed. The Kaplan Meier estimator and Cox proportional hazards model were used for statistical analysis of data. **Results:** A total of 128 subjects, two cohorts of 64 patients each, were included. 62.5% of the patients with PEG feeding and 32.8% of those without PEG feeding developed lower respiratory infections during follow-up ( $p = 0.0008$ ). PEG feeding increased the risk of developing lower respiratory infections by 180% (HR: 2.8, 95% CI: 1.64 - 4.77,  $p=0.0001$ ) over the risk of patients without PEG feeding. This association increased when adjusted for confounding variables and interaction (HR: 4.6, 95% CI: 1.95 - 8.42,  $p=0.0000$ ). **Conclusion:** PEG feeding represents a risk factor for the development of lower respiratory tract infections in adults without mechanical ventilation. This risk varies over time.

### Keywords

Cohort studies, nutritional support, gastrostomy, cross-infection, respiratory tract infections, PEG feeding.

## INTRODUCCIÓN

Según ciertas estimaciones, en cualquier momento más de 1,4 millones de personas en todo el mundo se ven afectadas por infecciones asociadas al cuidado de la salud (IACS), las cuales, a su vez, son las principales causas de defunción y del aumento de la morbilidad en pacientes hospitalizados (1). En una encuesta de prevalencia financiada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), y realizada en 55 hospitales de 14 países, se encontró que cerca del 8,7% de los pacientes internados desarrollan algún tipo de infección intrahospitalaria, aunque tales cifras varían significativamente de países desarrollados a países en vías de desarrollo (2).

El costo económico atribuible a las IACS es enorme para los sistemas de salud mundiales; principalmente, por el aumento en el promedio de estancia hospitalaria en 8,2 días, con los costos directos subsecuentes, estimados entre 28,4-33,8 billones de dólares en hospitales de Estados Unidos durante 2007 (3), y por el aumento en la probabilidad que los afectados tienen de morir (estimada por la OMS en el 20%-80% en pacientes de unidades de cuidado intensivo [UCI])(2), con una carga de mortalidad de aproximadamente 100 000 defunciones cada año en hospitales de Estados Unidos (4).

Respecto a la localización anatómica de las infecciones intrahospitalarias, estudios conducidos en diferentes escenarios clínicos han reportado que las de las vías respiratorias (principalmente, las del tracto respiratorio inferior) son responsables de una proporción significativa del total de IACS (5). Se estima que cerca del 47% corresponden a las de las vías respiratorias (de las cuales 79% son de las vías respiratorias bajas y estas mismas de manera general al 36,2% del total de eventos); se hallan prevalencias más altas en las UCI que en los servicios quirúrgicos y de hospitalización general (25%, 12% y 9%, respectivamente) (6).

Las infecciones respiratorias bajas representan un problema particular en las UCI, donde las tasas de mortalidad pueden ir del 20% al 55% (7). Las investigaciones sobre dichos eventos generalmente se han enfocado en la población recluida en estas unidades, debido a la frecuencia, los costos y la mortalidad a la que se asocian, por lo cual existe poca información sobre la dinámica de ocurrencia y sobre los factores condicionantes en un escenario diferente, como los servicios de medicina general, donde las infecciones respiratorias bajas son, en términos de frecuencia y de costos, las de mayor importancia.

De algunos factores se ha establecido con claridad que modifican el riesgo de desarrollar tal clase de eventos (5), y son factores estudiados, predominantemente, en pacientes de UCI y, de manera limitada, en los de servicios de hospi-

talización general. En esta última población se ha tratado de asociar ciertos factores a una mayor probabilidad de presentar el desenlace mencionado, pues se los encuentra muy a menudo en los afectados, situación que ocurre, por ejemplo, con la nutrición por gastrostomía (8). Hasta la fecha no se había conducido estudio alguno que evaluara mediante un diseño analítico dicha asociación, ni cómo se comporta el riesgo en función del tiempo y de la duración de la exposición.

Los pacientes muchas veces tienen sonda nasogástrica o gastrostomía para facilitar la descompresión del tracto digestivo, o bien, para facilitar la alimentación, entre otros fines. En los pacientes con sonda nasogástrica se ha demostrado un incremento en la frecuencia de aspiración de material de la faringe y el estómago a las vías respiratorias inferiores, con un consecuente riesgo de desarrollar infecciones en dichas zonas; sin embargo, respecto a la gastrostomía aún no hay conclusiones en el mismo sentido, ni sobre si esta ofrece algún riesgo para el desarrollo de infecciones respiratorias en las vías bajas (9,10). Es imposible eliminar la nutrición por gastrostomía en estos pacientes, pero una mejor comprensión de la etiología involucrada permitirá elegir alternativas terapéuticas que impliquen un menor riesgo.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Tipo de estudio

Cuantitativo, observacional analítico tipo cohorte prospectiva, de características cerradas.

### Población y muestra

Adultos admitidos a los servicios de hospitalización médica general y quirúrgicos (excluidas las UCI) del Hospital Universitario Clínica San Rafael y de la Clínica Nuestra Señora de la Paz, de Bogotá, D. C., durante el periodo 1 de abril-30 de septiembre de 2011.

Una vez identificada la población elegible se conformaron dos cohortes: una de *expuestos* y otra de *no expuestos*. La cohorte de expuestos estuvo conformada por adultos pertenecientes a los servicios de hospitalización general y quirúrgica, a quienes se les realizó gastrostomía como medio para el soporte nutricional de manera consecutiva durante el desarrollo del estudio, y que cumplieran con los criterios de selección.

La cohorte de no expuestos fue conformada por adultos sin ningún tipo de soporte nutricional y en capacidad de alimentarse por sus propios medios. Ambas cohortes fueron extraídas del mismo servicio clínico que originó a los

expuestos el mismo día de su ingreso, con el fin de lograr que los dos grupos fueran homogéneos en ciertas características y tuvieran la misma oportunidad de desarrollar el evento de interés.

La relación expuesto/no expuesto fue de 1:1 en cada una de las instituciones donde se realizó el estudio. Los sujetos ingresaron a dicho estudio hasta finalizar la fase de reclutamiento.

Fueron incluidos pacientes con edad  $\geq 18$  años y una permanencia mínima en las instituciones de salud de 24 horas, y quienes aceptaron participar en el estudio y firmaron el consentimiento informado (o en su defecto, el tutor legal autorizó la participación). Los individuos de la cohorte de expuestos debían tener soporte nutricional mediante sonda de gastrostomía; tal procedimiento debió ser realizado durante el desarrollo del estudio, para garantizar de este modo a sujetos incidentes y no prevalentes. Los individuos de la cohorte de no expuestos debían tener tolerancia a la vía oral sin necesidad de soporte nutricional enteral.

Se excluyó a pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) diagnosticada, cáncer de pulmón en cualquier estadio, antecedentes de infecciones respiratorias bajas durante los quince días anteriores al reclutamiento; también, a pacientes remitidos de UCI con antecedentes de asistencia ventilatoria mecánica 72 horas antes de realizarse la gastrostomía o el reclutamiento, con diagnóstico de VIH/SIDA, con gastrectomía total, con presencia de toracostomía, con presencia de hemo/hidro/pneumotórax o de derrame pleural al momento del reclutamiento o un mes antes de este, y de postoperatorio de cirugía abdominal, de cabeza y cuello de menos de 30 días al momento del reclutamiento.

La aproximación al cálculo del tamaño muestral se realizó mediante la fórmula para dos grupos independientes con censura, asumiendo los parámetros observados por Madariaga *et al.*, en su estudio (8): un error tipo I de 0,05, un error tipo II de 0,2, una relación expuesto/no expuesto de 1:1 y un valor máximo de pérdidas en el seguimiento del 10%. El número de sujetos en cada cohorte se estimó en 66 personas, con una población total en estudio de 132 sujetos.

En ambas cohortes la variable desenlace correspondió al tiempo del evento en el que se presentaron las infecciones respiratorias bajas (bronquitis, traqueobronquitis, bronquiolitis, traqueítis y neumonía). Los desenlaces fijados en la investigación correspondieron a eventos múltiples; sin embargo, solo se tuvo en cuenta el primer episodio de infección. El diagnóstico de los mencionados eventos se basó en el cumplimiento de los criterios definidos por el Centro para el Control de Enfermedades para Adultos sin Inmunocompromiso (11).

Los pacientes fueron seguidos cada 7 días, hasta completar un seguimiento total de 90 días a partir de la fecha de reclutamiento. El desenlace fue identificado en primera ins-

tancia mediante la revisión de la historia clínica y los demás registros de la atención en salud.

En caso de alta hospitalaria, mediante la información de contacto (personal y de dos parientes cercanos) recolectada durante el reclutamiento, se estableció contacto por vía telefónica y se solicitó información relacionada con morbilidad diferente de la ocurrida desde el egreso hasta la fecha de terminación del estudio, mediante un formato estandarizado de anamnesis de signos y síntomas compatibles con infecciones respiratorias bajas (diseñado a partir de los criterios de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades [CDC]).

Si existía evidencia compatible con uno de los eventos desenlace y el sujeto no había sido diagnosticado en una institución de salud o por un médico particular, se realizó visita domiciliaria por parte de un profesional de enfermería, para recolectar mayor información y configurarlo como desenlace o no.

En el seguimiento de las cohortes fueron consideradas las siguientes censuras a la derecha: suspensión de la nutrición por gastrostomía por un periodo mayor que 48 horas; muerte; pérdida en el seguimiento y la terminación del periodo de seguimiento de los sujetos del estudio.

La investigación fue aprobada para su realización por el comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia y por los comités institucionales de ética del Hospital Universitario Clínica San Rafael y de la Clínica Nuestra Señora de la Paz.

## **Análisis estadístico**

Para describir las características individuales de los sujetos y de las variables en general se utilizaron medidas de tendencia central (promedios) y de dispersión (desviación estándar) en variables cuantitativas, con la previa comprobación de la normalidad en su distribución, mediante una prueba de Shapiro-Wilk; en caso de no comprobarse tal supuesto, se describieron las características a través de mediana y de rangos intercuartílicos.

Las variables cualitativas fueron medidas y analizadas mediante proporciones. Para la comparación entre ambos grupos se utilizó una prueba de análisis de la varianza de una vía (ANOVA) de diferencia de medias cuando los datos se distribuyeron de manera normal, o en su defecto, estadística no paramétrica (Kruskal-Wallis). Fue utilizada prueba Z de diferencia de proporciones en variables cualitativas.

Los días comprendidos desde la realización de la gastrostomía (o el ingreso a la institución de salud, en el caso de los no expuestos) hasta la fecha en la que aparecen signos y síntomas de infecciones respiratorias bajas, o hasta la censura, fueron tomados como la variable tiempo. El com-

portamiento del riesgo en función del tiempo fue modelado mediante análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, estratificado por cada una de las cohortes. Se utilizaron la prueba de rangos logarítmicos y la de Wilcoxon para hallar diferencias entre dichas curvas de supervivencia.

La asociación entre la nutrición enteral por gastrostomía y el riesgo de infecciones respiratorias bajas fue estimado mediante *Hazard Ratio* (HR), con intervalos de confianza del 95% en una estimación cruda, y un análisis multivariado con modelo de riesgos proporcionales de Cox no condicionado, ajustado por covariables.

Las variables regresoras fueron seleccionadas a partir de un modelo completo, que incluía todas las variables descritas como modificadoras del efecto según la literatura (incluidas las que fueron estadísticamente diferentes entre los sujetos de ambas cohortes), así como las posibles interacciones entre variables; mediante técnica de *stepwise*, con una probabilidad de entrada del 10%, y de salida, del 15%, se definió un modelo final con las variables que fueron estadísticamente relevantes. En dicho proceso se evidenció que las variables que fueron diferentes entre sujetos con y sin nutrición enteral por gastrostomía aportaban poco o nulo poder explicativo al modelo final, razón por la cual fueron excluidas del modelo reportado.

La especificación del modelo de asociación fue evaluada con *link test* y la no violación del supuesto de riesgos proporcionales, mediante métodos gráficos (*log-log plots*) y residuales de Schoenfeld, para la evaluación tanto global como por cada una de las variables incluidas. El ajuste del modelo fue evaluado graficando los residuales de Cox-Snell *vs.* la función de riesgos acumulados; para determinar la forma funcional de las variables incluidas en el modelo final se utilizaron los residuales *Martingale*.

Debido al sistema de selección de los no expuestos, se consideró necesario probar la independencia de las observaciones de ambas cohortes mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox con fragilidad compartida, y asumiendo de manera anticipada una distribución teórica gamma con media 1 y varianza  $\theta$ .

Las pruebas estadísticas fueron consideradas significativas a un valor  $p < 0,05$ ; así mismo, cuando fue pertinente se utilizaron intervalos de confianza del 95%. El análisis estadístico se realizó con el software STATA (Versión 10 SE; *Stata Corporation, College Station, Texas*).

## RESULTADOS

Fueron incluidos 128 sujetos en el estudio; 64, en cada una de las cohortes. No fue posible reclutar a las 66 personas que inicialmente se habían estimado en cada una de ellas, debido a problemas administrativos que llevaron a que en

una de las instituciones de salud donde se realizó la investigación se dejaron de hacer gastrostomías.

La tabla 1 describe las características de los sujetos incluidos en cada una de las cohortes, así como las diferencias y las similitudes estadísticas entre ellas.

**Tabla 1.** Características de los sujetos incluidos en el estudio.

Característica	Cohorte		Valor <i>p</i>
	Expuestos (n = 64)	No expuestos (n = 64)	
<i>Características personales*</i>			
Mediana-RI	66,5-24,5	64,5-29	0,74
Sexo			
% Hombres	58,4%	41,5%	0,051
<i>Comorbilidades (%Si)**</i>			
Diabetes mellitus tipo II	20,3	34,3	0,074
Parálisis	26,5	7,81	0,0049
Postración	95,3	68,7	0,0001
Traqueostomía	59,3	3,12	0,000
Cáncer	9,37	10,9	0,76
<i>Hábito de fumar (%Si)**</i>			
Fumadores	37,5	28,1	0,25
Consumo de cigarrillos-día†			
Mediana-RI	6,5-6,0	5,0-7,0	0,72
<i>Estado general de salud</i>			
Nivel de consciencia*			
Puntaje escala Glasgow			
Mediana-RI	12,0-3,0	14,0-1,0	0,0001
Gravedad de la enfermedad			
Puntaje escala APACHE II‡			
Mediana-RI	13,0-8,5	12,5-10,5	0,34
Presencia de enfermedades crónicas‡			
% Si	20,3	31,2	0,15
<i>Uso de medicamentos (% Si)</i>			
En los 90 días previos al reclutamiento			
Antibióticos	37,5	20,3	0,032
Durante el seguimiento			
Antibióticos	54,6	62,5	0,36
Corticoesteroides	12,5	6,25	0,22
Gastroprotectores	79,6	67,18	0,10

Abreviaturas: RI = rango intercuartílico.

\*Variable distribuida de manera no normal según prueba de Shapiro-Wilk. Diferencia de medias calculada por prueba de Kruskal-Wallis.

\*\* Diferencias calculadas por prueba Z de diferencia de proporciones.

\*\*\*Para el cálculo de tales proporciones fueron considerados los diferentes tipos de cáncer dentro del total de pacientes con cáncer en cada una de las cohortes.

† Medida como el consumo promedio de cigarrillos-día durante los dos últimos años anteriores a la hospitalización.

‡Medido en el reclutamiento del paciente al estudio.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos respecto a la edad y al sexo. En relación con las comorbilidades que presentaban dichos pacientes al ingreso al estudio, la diabetes mellitus tipo II y el cáncer fueron más comunes entre los sujetos no expuestos, aunque tales diferencias no fueron estadísticamente significativas; sin embargo, sí se encontraron diferencias de este tipo en cuanto a qué tan a menudo se presentan la parálisis, la postración y la traqueostomía, todos los cuales son más comunes entre los expuestos. La frecuencia con la cual se presenta el hábito de fumar y la cantidad de cigarrillos que, en promedio, consumían los fumadores durante los dos años anteriores al ingreso hospitalario fue similar en ambos grupos, sin encontrarse diferencias significativas.

En la medición basal del estado general de salud, el nivel de consciencia fue inferior entre los sujetos con gastrostomía comparados con los no expuestos ( $p = 0,0001$ ), pero no se reportaron diferencias entre ambos grupos respecto a la gravedad de la enfermedad medida al momento reclutamiento del paciente con la escala APACHE II, así como en cuanto a la presencia o no de enfermedades crónicas.

El uso de antibióticos a lo largo de los 90 días anteriores al ingreso al estudio fue significativamente superior entre los sujetos en quienes se realizó gastrostomía. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas respecto al uso de antibióticos, de corticoesteroides ni de gastroprotectores (antagonistas H2, inhibidores de la bomba de protones, prostaglandinas y sucralfato) durante el seguimiento hospitalario y domiciliario.

El 62,5% de los expuestos y el 32,8% de los no expuestos presentaron durante el seguimiento infecciones respiratorias bajas; tales diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p = 0,0008$ ) (tabla 2). En los pacientes con gastrostomía, las infecciones respiratorias bajas más comunes fueron las neumonías y las traqueobronquitis, con el 40% en cada caso, respectivamente, seguidas por las bronquitis, con el 12,5%, y las traqueítis, con el 7,5% del total de infecciones.

En el grupo de los no expuestos, las neumonías ocuparon el primer lugar del total de infecciones, con el 38%, seguidas por las bronquitis y las traqueobronquitis, con el 33,3% y el 28,5%, respectivamente; en este último grupo no se observaron traqueítis. No se hallaron diferencias significativas respecto a la frecuencia con la que se presentan estos tipos de infecciones respiratorias entre las dos cohortes.

La densidad de la incidencia de infecciones respiratorias bajas en pacientes con gastrostomía fue de 13,4 casos  $\times$  1000 pacientes-día (IC 95%: 9,84-18,29), comparado con los no expuestos, donde fue de 4,65 casos  $\times$  1000 pacientes-día (IC 95%: 3,03-7,14), lo cual representa tasas mucho más altas de la ocurrencia de la enfermedad entre los expuestos que entre los pacientes sin gastrostomía ( $p = 0,0000$ ). Las muertes durante el seguimiento fueron más

habituales en este mismo grupo, aunque no son estadísticamente diferentes ( $p = 0,11$ ).

**Tabla 2.** Ocurrencia de infecciones respiratorias bajas según exposición a gastrostomía.

Característica	Cohorte		$p^*$
	Expuestos ( $n = 64$ )	No expuestos ( $n = 64$ )	
Infecciones respiratorias bajas			
No. Sí (%)	40 (62,5)	21 (32,8)	0,0008
Tipos de infecciones respiratorias bajas (%)			
Neumonía	16 (40)	8 (38,0)	0,87
Traqueobronquitis	16 (40)	6 (28,5)	0,37
Bronquitis	5 (12,5)	7 (33,3)	0,052
Traqueítis	3 (7,5)	0 (0)	0,19
Censura			
Censura a la derecha	20 (31,2)	35 (54,6)	0,007
Muertes	3 (4,6)	8 (12,5)	0,11
Tolerancia a la vía oral	1 (1,5)	NA	
Tiempo a riesgo (días)**	2981	4509	
Densidad de incidencia (casos $\times$ 1000 pacientes-día)	13,41	4,67	0,0000

\*Diferencia calculada por prueba Z de diferencia de proporciones.

\*\*Sumatoria de los días de seguimiento a los sujetos en cada cohorte.

## COMPARACIÓN DE LAS CURVAS DE SUPERVIVENCIA

Las infecciones respiratorias bajas ocurrieron de manera más temprana en el grupo de pacientes expuestos. En este grupo, tales infecciones ocurrieron a partir del cuarto día posterior a la realización de la gastrostomía, y en el grupo de no expuestos el primero de tales eventos ocurrió al octavo día de seguimiento. En la tabla 3 se registran las funciones de supervivencia, así como los intervalos de confianza del 95% de estas para cada una de las cohortes a diferentes tiempos.

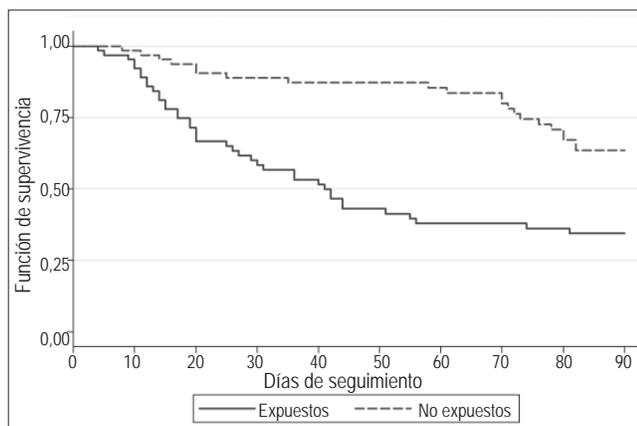
Las funciones de supervivencia fueron significativamente inferiores durante casi todos los días de seguimiento, a excepción de los primeros diez en la cohorte de expuestos a la gastrostomía, comparados con los no expuestos a tal procedimiento. Al día 45, la probabilidad de no presentar algún tipo de infección respiratoria baja en el grupo de pacientes con gastrostomía era del 43,0%, y en los no expuestos, del 81,7%; al día 90, dichas probabilidades se redujeron al 34,4% y al 63,5%, respectivamente, en cada uno de los grupos.

La tendencia anteriormente descrita se ve reflejada en un gráfico de curvas de supervivencias de Kaplan-Meier (figura 1), las cuales fueron estadísticamente diferentes al ser puesta a prueba una hipótesis de igualdad de estas mediante el método de rangos logarítmicos ( $p = 0,0001$ ) y de Wilcoxon ( $p = 0,0000$ ).

**Tabla 3.** Comparación de la función de supervivencia entre la cohorte de expuestos y la de no expuestos por grupos de diez días.

Tiempo (días)	Cohorte			
	Expuestos		No expuestos	
	Función de supervivencia	IC 95%	Función de supervivencia	IC 95%
4	0,984	0,89-0,99	1,0	-
14	0,811	0,69-0,88	0,953	0,86-0,98
24	0,666	0,53-0,76	0,904	0,80-0,95
34	0,566	0,43 - 0,67	0,888	0,78-0,94
44	0,430	0,30-0,55	0,817	0,75-0,93
54	0,413	0,28-0,53	0,817	0,75-0,93
64	0,379	0,25-0,49	0,835	0,71-0,90
74	0,361	0,24-0,48	0,744	0,61-0,83
84	0,344	0,22-0,46	0,635	0,49-0,74
90	0,344	0,22-0,46	0,635	0,49-0,74

\*Calculada por el método de Kaplan-Meier.



**Figura 1.** Comparación de curvas de supervivencia por el método de Kaplan-Meier.

Fue construido un modelo de riesgos proporcionales de Cox para evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace estudiado. La tabla 4 reporta el HR crudo y ajustado de tal asociación. La presencia de nutrición enteral por gastrostomía aumentó al 180% el riesgo de desarrollar infecciones respiratorias bajas, y este, a su vez, se incrementó al 306% luego de ajustarse por variables de confusión e interacción.

### Diagnóstico del modelo y evaluación del supuesto de riesgos proporcionales

El modelo final mostró una adecuada especificación y el cumplimiento del supuesto de riesgos proporcionales, tanto de manera general como para cada una de las variables incluidas; igualmente, se observó un ajuste adecuado.

**Tabla 4.** Hazard Ratio (HR) crudo y ajustado para la exposición a la nutrición enteral por gastrostomía y el desarrollo de infecciones respiratorias bajas en adultos sin ventilación mecánica.

Predictor	Modelo crudo			Modelo ajustado*		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
<b>Nutrición enteral por gastrostomía</b>						
No	1	Referencia	-	1	Referencia	-
Sí	2,80	1,64-4,77	< 0,001	4,06	1,95-8,42	< 0,001

Abreviaturas: HR = Hazard Ratio; IC = intervalo de confianza.

\*Ajustado por edad, sexo, presencia de cáncer y traqueostomía e interacciones de edad\*Glasgow, edad\*apache y traqueostomía\*gastrostomía.

### Poder del estudio

Dado que no fue posible reclutar a los 66 pacientes en cada una de las cohortes se calculó, con base en los parámetros de resultados del estudio, el poder para poner a prueba la hipótesis de investigación y hallar diferencias entre los grupos. El poder del estudio fue del 99,19%. Si bien no se pudo alcanzar el tamaño muestral adecuado, el estudio contó con el poder estadístico suficiente para detectar diferencias clínicamente importantes.

### Independencia de las observaciones

Se observó un test de verosimilitud con una correlación no significativa para la fragilidad relacionada con el servicio de procedencia de los expuestos y los no expuestos ( $p = 0,62$ ). De este modo, se concluye que los métodos estadísticos utilizados son adecuados y los grupos son independientes.

### DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontró que la incidencia de las infecciones respiratorias bajas en adultos no ventilados fue significativamente superior en quienes reciben nutrición enteral por gastrostomía, comparados con los no expuestos a dicho soporte nutricional. El 62,5% de los expuestos presentaron durante el seguimiento algún tipo de infección respiratoria baja, comparados con el 32,8% de los no expuestos, cifras superiores a las reportadas por otros estudios (7,12).

Los pacientes fueron seguidos por 90 días hasta la presencia del evento o hasta la censura, tiempo superior al que convencionalmente se ha utilizado en otras investigaciones (fijado hasta el egreso del paciente), situación la cual aumentaría la posibilidad de captar las fallas presentadas en los individuos más allá del egreso hospitalario, lo que, a su vez, explicaría, en cierta medida, las incidencias observadas.

Si bien no hay estudios diferentes del presente que describan la incidencia de los distintos tipos de infecciones respiratorias bajas según la presencia o no de nutrición por gastrostomía, investigaciones realizadas en el ámbito internacional han reportado frecuencias de neumonía y de bronquitis en pacientes con diagnóstico de infecciones respiratorias bajas, del 34,5% y el 65,5%, respectivamente, en población hospitalaria (cabe aclarar que incluyen a pacientes de UCI) (13), por lo cual las frecuencias encontradas de neumonía y de bronquitis en esta investigación son inferiores en cada una de las cohortes, comparadas con los reportes internacionales; tal situación es, posiblemente, atribuible a que se trata de servicios médicos generales y se excluyó a pacientes de UCI.

La presencia de la mencionada exposición aumentó al 180% el riesgo de desarrollar infecciones respiratorias bajas, asociación que aumentó al ajustarse por variables de confusión e interacción. Asociaciones similares han sido descritas en estudios observacionales no longitudinales, como los realizados por Madariag *et al.* (OR: 4,8, IC 95% 1,9-12,2) (8) y por Merchant *et al.*, (OR: 75.7, IC 95% 22-285) (12); sin embargo, debe aclararse que no hay resultados de estudios con diseño metodológico similar al aquí presentado.

Esta información resulta concordante con otro tipo de conocimiento. En un ensayo clínico que comparó la incidencia de neumonía en pacientes con gastrostomía frente a otros tipos de alimentación, como la transpilórica, se reportó un OR de 0,3 (IC 95: 0,1-0,7;  $p = 0,01$ ) a favor de otros tipos de alimentación; los autores explican tales hallazgos con una menor posibilidad de aspiración en estos tipos de soporte nutricional, dado que abordan el intestino, y no el estómago, como la gastrostomía (14). Otros ensayos clínicos (15) y algunos estudios observacionales (16) han reportado resultados semejantes.

Las infecciones respiratorias bajas resultan de la invasión microbiana del parénquima pulmonar en la mayoría de los casos, por microaspiración de contenido orofaríngeo (17); dicho parénquima es generalmente colonizado por patógenos entéricos Gram-negativos en pacientes no ventilados o de secreciones gástricas (18). El papel del estómago en el desarrollo de tales eventos varía dependiendo de las condiciones del paciente y de las intervenciones terapéuticas o profilácticas recibidas.

En personas sanas, pocas bacterias que ingresan al estómago sobreviven a la presencia de un pH gástrico  $< 2$ ; sin embargo, cuando este se incrementa a niveles  $> 4$ , los microorganismos sobreviven y se multiplican en altas cantidades (17). Dicha condición ocurre en pacientes de edad avanzada, en casos de aclorhidria y en quienes reciben antiácidos o inhibidores de los receptores de histamina y nutrición enteral (19). Este último factor, a su vez, produce un incremento en los niveles del pH gástrico, lo que puede

llevar a la colonización por bacilos Gram negativos (20); adicionalmente, el reflujo gástrico y la aspiración pueden ocurrir por volúmenes y presión intragástrica elevados.

En pacientes con sonda nasogástrica se ha demostrado un incremento en la frecuencia de aspiración del contenido de la faringe y del estómago a las vías respiratorias inferiores, con el consecuente riesgo de desarrollar infecciones en dicha zona.

En un ensayo clínico durante el cual se administró coloide de tecnecio radioactivo directamente en el estómago de los pacientes, se demostró un aumento en la aspiración del contenido estomacal a la faringe y a la tráquea, independientemente del calibre de la sonda (21); en pacientes con gastrostomía aún no hay conclusiones claras basadas en evidencia sobre tal fenómeno (9,10).

La migración de material gástrico a las vías respiratorias (mediada por otros factores) podría explicar el aumento del riesgo de infecciones respiratorias bajas observado en los pacientes expuestos a gastrostomía, comparado con el caso de los no expuestos. Así mismo, cuerpos extraños como los tubos endotraqueales, nasogástricos y de gastrostomía constituyen una fuente de colonización y favorecen la migración física de los agentes patógenos al tracto respiratorio inferior (22), al adherirse a la superficie y formar un *biofilm* que los protege de antimicrobianos o de la respuesta inmunológica (23).

Siete factores fueron significativos en cuanto a la relación entre la presencia de gastrostomía y el desarrollo de infecciones respiratorias bajas: la edad, el sexo, la presencia de cáncer y la traqueostomía, e interacciones de: edad\*Glasgow, edad\*apache y traqueostomía\*gastrostomía.

En un estudio de casos y controles realizado en pacientes que desarrollaron neumonía nosocomial en servicios médicos generales y en UCI, se halló asociación entre edad mayor de 60 años y el desarrollo de la enfermedad (OR: 4,6; IC 95%: 2,5-8,5) (24); otros autores han hallado, incluso, una asociación positiva entre la edad mayor de 50 años y el desarrollo del evento en pacientes de servicios médicos generales (OR: 4,49; IC 95%: 1,55-13,5) (12).

El sexo, según otros estudios no parece modificar la asociación entre la exposición estudiada y el desenlace; esos resultados son contradictorios con los reportados en este trabajo (8,13). Respecto a la presencia de malignidades, no hay evidencia de que estas puedan aumentar o disminuir el riesgo de presentar infecciones respiratorias bajas (OR: 1,74; IC 95%: 0,99-2,92) (25).

La traqueostomía ha mostrado resultados divergentes en cuanto a su asociación al desarrollo de infecciones respiratorias bajas. Madariaga *et al.* (8) encontraron una asociación no estadísticamente significativa (OR: 7,0; IC 95%: 0,8-159), que es un resultado contrario el de M. Merchant *et al.*, en pacientes de servicios médicos generales no UCI

(OR crudo de 30,28; IC 95%: 3,55-215,3) (12); los resultados del presente estudio sugieren una asociación positiva (HR: 5,32; IC 95%: 1,16-24,6),

La inconsciencia ha sido reportada como un factor asociado al desarrollo de infecciones respiratorias bajas (OR ajustado: 2,96; IC 95%: 1,68-4,61) (24), así como un Glasgow  $\leq 8$  (OR no ajustado: 10,5; IC 95%: 3,35-321) (12), condición que aumentaría la posibilidad de microaspiraciones de material gástrico al tracto respiratorio inferior, y se relaciona con una movilización reducida de secreciones.

Por tratarse de un estudio observacional, factores de confusión desconocidos y algunos conocidos no contemplados (antecedentes de alcoholismo, posición de la cabeza durante la hospitalización, entre otros) pudieron estar distribuidos de manera desequilibrada entre los grupos, lo que constituye una limitación relacionada con el diseño metodológico utilizado. Por la naturaleza de la exposición, no resultaba posible hacer un seguimiento cegado, pues la exposición sería evidente durante la entrevista directa, la revisión de la historia clínica y el seguimiento telefónico al egreso hospitalario. Así mismo, al no considerarse variables dependientes del tiempo se pudo incurrir en estimaciones imprecisas, al no aproximarse de una manera dinámica a variables que cambian durante el tiempo (como el nivel de consciencia, la gravedad de la enfermedad, etc.), limitación que al superarse en futuras investigaciones permitirá construir modelos predictivos diferentes del modelo de asociación aquí presentado.

Estudios anteriores que se han aproximado a la exposición y al desenlace objeto de la presente investigación han utilizado diseños de casos y controles y corte transversal, con las limitaciones metodológicas propias de dichos diseños. Al partir de la exposición y de diseñar un estudio de cohorte prospectiva con análisis de supervivencia, tales limitaciones metodológicas han sido solventadas, en parte, generando resultados con un diseño metodológico más robusto. Analizar la información con un modelo de riesgos proporcionales de Cox permitió aportar a la comprensión de esta clase de eventos, al demostrarse que el riesgo varía en función del tiempo de exposición.

Los resultados encontrados evidencian que las infecciones respiratorias bajas son eventos comunes en pacientes adultos sin ventilación mecánica, y que la exposición a la nutrición por gastrostomía aumenta de forma sustancial el riesgo de desarrollar esta clase de eventos. Diciéndolo en términos realistas, la eliminación de tal tipo de soporte nutricional aún es difícil, pero una mejor comprensión de sus complicaciones permitirá elegir alternativas terapéuticas que impliquen un menor riesgo ajustado a las necesidades particulares de cada paciente. Así mismo, el control de los factores susceptibles de intervención en los individuos con este tipo de soporte nutricional y del ambiente que los

rodea permitirá disminuir el riesgo de desarrollar infecciones respiratorias bajas.

La mayoría de estudios epidemiológicos y de etiología de las infecciones respiratorias bajas se centran en pacientes con ventilación mecánica, debido a su incidencia y su mortalidad, ambas altas, y, de manera muy limitada, a pacientes de servicios médicos generales no UCI, por lo que la información disponible sobre dicha clase de eventos en esta población específica continúa siendo escasa.

## Agradecimientos

El presente estudio fue financiado por la Universidad Nacional de Colombia, dentro del marco del tercer corte para apoyo de la DIB a tesis de investigación en posgrado con el código 13182, por lo que agradecemos esta valiosa ayuda para el desarrollo de la investigación. Al Hospital Universitario Clínica San Rafael y a la Clínica Nuestra Señora de la Paz, por permitir el desarrollo de la investigación en sus instalaciones y facilitar los medios para su ejecución.

## REFERENCIAS

1. Pittet D, Allegranzi B, Storr J, et al. Infection control as a major World Health Organization priority for developing countries. *J Hosp Infect.* 2008;68:285-92.
2. PAHO/CDC/CSR/EPH. Prevención de las infecciones intrahospitalarias. Guía práctica de la Organización Mundial de la Salud. 2da ed. Ginebra: OMS; 2002.
3. Scott RD II. The direct medical cost of healthcare. Associated infection in U.S hospitals and the benefits of prevention. Atlanta Center for Disease Control and Prevention; 2009.
4. Klevens RM, Edwards JR, Richards CL Jr, et al. Estimating health care associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Public Health Rep.* 2007;122:160-6.
5. Craven DE, Steger KA. Hospital-acquired pneumonia: perspectives for the healthcare epidemiologist. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1997;18:783-95.
6. Pittet D, Harbarth S, Ruef C, et al. Prevalence and risk factors for nosocomial infections in four university hospitals in Switzerland. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999;20:37-42.
7. Greenaway CA, Embil J, Orr PH, et al. Nosocomial pneumonia on general medical and surgical wards in a tertiary-care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1997;18:749-56.
8. Madariaga MG, Thomas A, Preston B. Risk factors for nursing home-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2003;37:148-50.
9. Holzapfel L, Chevret S, Madinier G, et al. Influence of long-term oro- or nasotracheal intubation on nosocomial maxillary sinusitis and pneumonia: results of a prospective, randomized clinical trial. *Crit Care Med.* 1993;8:1132-8.
10. Magné N, P. Y Marcy, C Foa, M. N Falewee, M. Schneider, F Demard, *et al.*, Comparison between nasogastric tube fee-

- ding and percutaneous fluoroscopic gastrostomy tube feeding in advanced head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001; 258:89-92.
11. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. Surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Atlanta, Georgia: CDC/NHSN; 2004.
  12. Merchant MK, Kanbur AA. Incidence of nosocomial pneumonia in a medical intensive care unit and general medical ward patients in a public hospital in Bombay, India. *J Hosp Infect.* 1998;39:143-8.
  13. Kofteridis D, Papadakis J, Bouros D, et al. Nosocomial lower respiratory tract infections: prevalence and risk factors in 14 Greek hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23:888-91.
  14. Acosta Escribano J, Fernández Vivas M, Grau Carmona T, et al. Gastric versus transpyloric feeding in severe traumatic brain injury: a prospective, randomized trial. *Intensive Care Med.* 2010;36:1532-9.
  15. Montecalvo M, Steger K, Farber H, et al. Nutritional outcome and pneumonia in critical care patients randomized to gastric versus jejunal tube feedings. *Crit Care Med.* 1992;20:1377-87.
  16. Metheny NA, Stewart BJ, McClave SA. Relationship between feeding tube site and respiratory outcomes. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35:346-52.
  17. Tablan O, Anderson L, Besser R, et al. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of the CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep.* 2004;53:1-36.
  18. Flanders Scott A, Collard Harold R, Saint S. Nosocomial pneumonia: State of the science. *Am J Infect Control.* 2006;34:84-93.
  19. Du Moulin G, Paterson D, White J, et al. Aspiration of gastric bacteria in antacid-treated patients: a frequent cause of postoperative colonization of the airway. *Lancet.* 1982;2:242-5.
  20. Chang R, Jacobs S, Bartlett F, et al. Continuous enteral feeding: a major cause of pneumonia among ventilated intensive care unit patients. *J Parent Enteral Nutr.* 1990;14:353-6.
  21. Ferrer M, Torsten T, Torres A, et al. Effect of nasogastric tube size on gastroesophageal reflux and microaspiration in intubated patients. *Ann Intern Med.* 1999;130:991-4.
  22. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adult with hospital acquired, ventilator-associated and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:388-416.
  23. Inglis TJ, Millar MR, Jones JG, et al. Tracheal tube biofilm as a source of bacterial colonization of the lung. *J Clin Microbiol.* 1989;27:2014-8.
  24. Celis R, Torres A, Gatell J, et al. Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest.* 1988;93:318-24.
  25. Kampf GP, Wischnowski S, Schumacher D, et al. Analysis of risk factors for nosocomial infections - results from the first national prevalence survey in Germany (NIDEP Study, Part 1). *J Hosp Infect.* 1997;37:103-12.