



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Estudio de cohorte prospectiva sobre la asociación entre la nutrición por gastrostomía y el desarrollo de infecciones respiratorias bajas en adultos sin ventilación mecánica

Fabián Cortés Muñoz

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Instituto de Investigaciones Clínicas
Bogotá D.C, Colombia
2012

Estudio de cohorte prospectiva sobre la asociación entre la nutrición por gastrostomía y el desarrollo de infecciones respiratorias bajas en adultos sin ventilación mecánica

Fabián Cortés Muñoz

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título
de:

Magister en Epidemiología Clínica

Director (a):

Oscar Alexander Guevara Cruz, MD, M.Sc

Línea de Investigación:

Epidemiología hospitalaria

Grupo de Investigación:

Grupo de evaluación de tecnologías y políticas en salud - GETS

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Instituto de Investigaciones Clínicas

Bogotá D.C, Colombia

2012

IV Estudio de cohorte prospectiva sobre la asociación entre la nutrición por gastrostomía y el desarrollo de infecciones respiratorias bajas en adultos sin ventilación mecánica

A mi madre y a Iván.

Agradecimientos

El presente estudio fue financiado por la Universidad Nacional de Colombia en marco del tercer corte para apoyo de la DIB a tesis de investigación en posgrado con el código 13182, por lo que agradezco esta valiosa ayuda para el desarrollo de la investigación.

A las directivas del Hospital Universitario Clínica San Rafael y la Clínica Nuestra Señora de la Paz por permitirme realizar la investigación en sus instalaciones y facilitarme los medios para la ejecución de la misma.

Especial agradecimiento al profesor Oscar Alexander Guevara Cruz, M.D, M.Sc por su continuo apoyo y asesoría como director de tesis.

Resumen

Antecedentes: Las infecciones intrahospitalarias (IIH) afectan entre el 5% y el 10% de los pacientes hospitalizados en todo el mundo, acrecentando los costos para los sistemas de salud por un aumento en la estancia hospitalaria y un exceso de morbilidad y mortalidad en los individuos afectados. Las infecciones respiratorias bajas son en frecuencia, costos e impacto en salud las de mayor importancia tanto en unidades de cuidado intensivo (UCI's) como en servicios médicos generales. Algunos factores han sido claramente identificados que aumentan o disminuyen el riesgo de presentarlas, otros han tratado de ser asociados ya que se encuentran presentes en mayor frecuencia entre los afectados como lo es 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. **Población:** pacientes adultos sin ventilación mecánica admitidos a servicios de hospitalización médica general y quirúrgica (excluyéndose unidades de cuidado intensivo) del Hospital Universitario Clínica San Rafael y Clínica Nuestra Señora de la Paz de Bogotá D.C, Colombia. **Exposición y desenlace:** La exposición corresponde a la presencia de nutrición por gastrostomía y en desenlace al tiempo al evento en que se presentan las infecciones respiratorias bajas, utilizando los criterios del CDC para la estandarización del diagnóstico. **Diseño Metodológico:** Estudio con enfoque cuantitativo, observacional analítico de tipo cohorte prospectiva de características cerradas y seguimiento de 90 días. **Análisis estadístico** con medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas con distribución normal o mediana y rango intercuartílico en su defecto. Kaplan Meier para la descripción y comparación del riesgo en función del tiempo en cada cohorte. Comparación de hazard en cada cohorte mediante Hazard Ratio y regresión multivariada con modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustando por covariables. **Resultados:** un total de 128 sujetos (64 en cada cohorte) fueron incluidos en el estudio. 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 presencia de la nutrición por gastrostomía aumentó el riesgo de desarrollo de infecciones respiratorias bajas en un 180% (HR: 2.8; IC 95%: 1.64 – 4.77; $p=0.0001$)

comparado con los no expuestos, asociación que aumentó al ajustarse por variables de confusión e interacción (HR: 4.6; IC 95%: 1.95 – 8.42; $p= 0.0000$). El modelo final mostró cumplir con el supuesto de riesgos proporcionales. Conclusión: la nutrición por gastrostomía representa un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones respiratorias bajas en adultos sin ventilación mecánica.

Palabras clave: estudio de cohorte, soporte nutricional, gastrostomía, infecciones nosocomiales, infecciones respiratorias bajas.

Abstract

Background: Nosocomial infections (NI) affect between 5% and 10% of hospitalized patients worldwide, increasing costs for health systems by increased hospital stay and excess morbidity and mortality in affected individuals. Lower respiratory tract infections are in frequency, cost and impact the most important both in intensive care units (ICU's) and general medical services. Some factors have been clearly identified that increase or decrease the risk of presenting them; others have tried to be associated as they are present in greater frequency among those affected such as nutrition by gastrostomy. Objective: To determine the association between nutrition by gastrostomy and the development of lower respiratory tract infections in adult patients without mechanical ventilation. Population: adult patients without mechanical ventilation admitted to inpatient general medical and surgical (excluding intensive care units) of Hospital Universitario Clínica San Rafael and Clínica nuestra Señora de la Paz of Bogotá, Colombia. Exposure and outcome: Exposure refers to the presence of nutrition by gastrostomy and outcome at time to event occurring the lower respiratory infections, using the CDC criteria for the standardization of diagnosis. Design Methodology: Study with a quantitative approach, observational analytical prospective cohort of type closed and monitoring features for 90 days. Statistical analysis with measures of central tendency and dispersion for quantitative variables with normal distribution or median and interquartile range in their absence. Kaplan Meier curves for the description and comparison of the risk function of time in each cohort. Comparison of hazard in each cohort by Hazard Ratio and multivariate regression with proportional hazards model adjusting for covariates Cox. Results: A total of 128 subjects (64 in each cohort) were included in the study. 62.5% of the exposed and 32.8% of the unexposed during follow-up showed lower respiratory

infections ($p = 0.0008$). The presence of nutrition by gastrostomy increased the risk of developing lower respiratory infections in 180% (HR: 2.8, 95% CI: 1.64 - 4.77, $p = 0.0001$) compared with the unexposed, the association increased when adjusted for variables confounding and interaction (HR: 4.6, 95% CI: 1.95 - 8.42, $P = 0.0000$). The final model showed fulfills the proportional hazards assumption. Conclusion: Nutrition by gastrostomy represents a risk factor for developing lower respiratory infections in adults without mechanical ventilation.

Keywords: cohort study, nutritional support, gastrostomy, nosocomial infections, lower respiratory infections.

Contenido

	Pág.
Resumen	VII
Lista de figuras.....	1
Lista de tablas	2
Introducción.....	3
1. Planteamiento del problema.....	5
1.1 Descripción y formulación del problema.....	5
2. Objetivos.....	13
2.1 Objetivo general.....	13
2.2 Objetivos específicos.....	13
3. Justificación	14
4. Marco teórico.....	16
4.1 Infecciones respiratorias bajas nosocomiales.....	16
4.2 Patogénesis.....	16
4.3 Factores de riesgo.....	17
4.3.1 Factores relacionados al huésped.....	17
4.3.2 Factores que incrementan la colonización gástrica y de la orofaringe.....	18
4.3.3 Condiciones que favorecen la aspiración o el reflujo.....	20
4.3.4 Soporte mecánico ventilatorio.....	21
4.3.5 Factores que impiden la limpieza pulmonar adecuada.....	21
5. Hipótesis.....	24
6. Diseño metodológico.....	25
6.1 Tipo de estudio.....	25
6.2 Población de estudio.....	26
6.3 Criterios de selección.....	26
6.3.1 Criterios de inclusión.....	26
6.3.2 Criterios de exclusión.....	27
6.3.3 Selección de los individuos de la cohorte de expuestos.....	27
6.3.4 Selección de los individuos de la cohorte de no expuestos.....	27
6.4 Muestra.....	28
6.5 Definición de la exposición.....	29
6.6 Definición de la variable desenlace.....	29

6.6.1	Criterios para el diagnóstico de neumonía.....	29
6.6.2	Criterios para el diagnóstico de infecciones respiratorias bajas (bronquitis, traqueobronquitis, traqueítis) excepto neumonía.....	30
6.7	Métodos y técnicas para la recolección de la información.....	31
6.7.1	Métodos.....	31
6.7.2	Técnicas.....	31
6.8	Seguimiento de las cohortes.....	32
6.8.1	Censuras.....	32
6.9	Plan de tabulación y análisis.....	33
6.9.1	Tabulación de la información.....	33
6.9.2	Análisis estadístico.....	33
7.	Control de sesgos y confusión.....	35
7.1	Sesgos de selección.....	35
7.2	Sesgos de medición.....	35
7.3	Confusión.....	36
8.	Aspectos éticos de la investigación.....	37
8.1	Autonomía.....	37
8.2	Beneficencia.....	38
8.3	Justicia.....	38
9.	Resultados.....	39
9.1	Características de los sujetos incluidos en el estudio.....	39
9.2	Ocurrencia del evento.....	41
9.3	Comparación de las curvas de supervivencia.....	43
9.4	Asociación entre la nutrición enteral por gastrostomía y el desarrollo de infecciones respiratorias bajas.....	47
9.5	Diagnóstico del modelo y evaluación del supuesto de riesgos proporcionales.....	49
9.5.1	Prueba basada en re-estimación.....	49
9.5.2	Métodos gráficos.....	50
9.5.3	Prueba basada en los residuales de Schoenfeld.....	52
9.5.4	Ajuste del modelo.....	54
9.5.5	Forma funcional de las variables incluidas en el modelo.....	55
9.6	Poder del estudio.....	57
9.7	Independencia de las observaciones.....	57
10.	Discusión.....	58
11.	Conclusiones.....	64
A.	Anexo: Operacionalización de variables.....	65
B.	Anexo: Formato de consentimiento informado.....	67
C.	Anexo: Instrumento de recolección de datos básicos de los sujetos del estudio.....	69
D.	Anexo: Instrumento de recolección de la información y seguimiento, cara A...70	
E.	Anexo: Instrumento de recolección de la información y seguimiento, cara B...71	
F.	Anexo: Instrumento para el seguimiento al egreso.....	72

G. Anexo: Escala APACHE II..... 73

Lista de figuras

	Pág.
Figura 6-1: Diseño general del estudio [6].	25
Figura 9-1. Comparación de curvas de supervivencia por método de Kaplan – Meier [9].	46
Figura 9-2. Evaluación global del supuesto de riesgos proporcionales [9].	51
Figura 9-3: Evaluación del supuesto de riesgos proporcionales del modelo ajustado por las variables incluidas dentro del mismo.....	51
Figura 9-4: Evaluación global del supuesto de riesgos proporcionales por comparación de curva de supervivencia de KM versus estimación del modelo de riesgos proporcionales de Cox [9]......	52
Figura 9-5: Residuales de <i>Schoenfeld</i> para las variables incluidas en el modelo final [9].	53
Figura 9-6: Residuales de <i>Cox – Snell</i> del modelo final de riesgos proporcionales de Cox [9].	55
Figura 9-7: Forma funcional de las variables incluidas en el modelo según residuales de Martingale [9]......	56

Lista de tablas

Tabla 9-1: Características de los sujetos incluidos en el estudio.....	40
Tabla 9-2: Ocurrencia de infecciones respiratorias bajas según exposición a gastrostomía.....	42
Tabla 9-3: Comparación de la función de supervivencia entre la cohorte de expuestos y no expuestos.....	43
Tabla 9-4: Comparación de la función de supervivencia entre la cohorte de expuestos y no expuestos por grupos de diez días.....	45
Tabla 9-5: Hazard ratio crudo para la exposición a la nutrición enteral por gastrostomía y el desarrollo de infecciones respiratorias bajas en adultos sin ventilación mecánica.....	47
Tabla 9-6: Hazard ratio ajustado para la exposición a la nutrición enteral por gastrostomía y el desarrollo de infecciones respiratorias bajas en adultos sin ventilación mecánica.*	48
Tabla 9-7: Coeficiente de las variables incluidas en el modelo de riesgos proporcionales de Cox.....	48
Tabla 9-8: Prueba de reestimación del modelo final.....	49
Tabla 9-9: Prueba de evaluación del supuestos de riesgos proporcionales basado en los residuales de Schoenfeld.....	54

Introducción

Las Infecciones respiratorias bajas corresponden a la primera o segunda causa más frecuente de infecciones asociadas al cuidado de la salud dependiendo de las características de las instituciones hospitalarias, pero son las infecciones nosocomiales más importantes en términos de morbilidad y mortalidad tanto en pacientes internados en unidades de cuidado intensivo (UCI) como en hospitalización general, asociándose a un mayor número de muertes que cualquier otro tipo de infección. Las investigaciones sobre estos eventos generalmente se han enfocado en pacientes de unidades de cuidados intensivos debido a la frecuencia, los costos y la mortalidad en los mismos, por lo que existe poca información sobre la dinámica de ocurrencia y factores condicionantes en un escenario diferente como los servicios de medicina general y quirúrgicos en donde las Infecciones respiratorias bajas son en términos de frecuencia y costos, las de mayor importancia.

Algunos factores han sido claramente establecidos como modificadores del riesgo de desarrollar esta clase de eventos, factores estudiados predominantemente en pacientes de unidades de cuidado intensivo y escasamente en aquellos de servicios de hospitalización general. Sin embargo, otros factores han tratado de ser asociados con una mayor probabilidad de presentar el desenlace ya que se encuentran en mayor frecuencia entre los afectados, situación que ocurre con la nutrición por gastrostomía, por lo que no era claro si tal exposición representaba un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones respiratorias bajas en adultos sin ventilación mecánica.

A continuación se presentan los resultados de un estudio de cohorte prospectiva de características cerradas con análisis de supervivencia cuyo objetivo fué determinar si existe asociación entre la nutrición por gastrostomía y el desarrollo de infecciones respiratorias bajas en adultos sin ventilación mecánica. Inicialmente se expondrá el panorama mundial y nacional con respecto a la ocurrencia de las Infecciones Intrahospitalarias (IIH), ahondando en la priorización de estos eventos según localización anatómica donde cómo quedará expuesto, las de vías respiratorias inferiores son las más frecuentes e importantes en término de frecuencia y mortalidad, para posteriormente explicar de manera detallada los aspectos de diseño metodológico, los resultados del estudio y la discusión de los mismos.

1. Planteamiento del problema

1.1 Descripción y formulación del problema.

Las Infecciones intrahospitalarias, nosocomiales o también llamadas infecciones asociadas al cuidado de la salud son aquellas que se presentan en un paciente internado en un hospital o en otro establecimiento de atención en salud y en quien la infección no se había manifestado ni estaba en periodo de incubación en el momento de su ingreso; comprende de igual manera las infecciones contraídas en el hospital pero manifestadas después del egreso hospitalario así como también las infecciones del personal de salud (1). Claramente el diagnóstico de este tipo de eventos depende del periodo de incubación del microorganismo causante, sin embargo su desarrollo en las 48 a 72 horas posteriores al ingreso se considera como un indicador de infección nosocomial (2).

Según estimaciones, en cualquier momento más de 1.4 millones de personas en todo el mundo tanto en países desarrollados como en vía de desarrollo se ven afectados por infecciones asociadas al cuidado de la salud, siendo estas las principales causas de defunción y del aumento de la morbilidad en pacientes hospitalizados (3).

En una encuesta de prevalencia financiada por la Organización Mundial de la Salud y realizada en 55 hospitales de 14 países representativos de 4 regiones de la OMS (Europa, Mediterráneo Oriental, Asia Suroriental y Pacífico Occidental) mostró que cerca del 8.7% de los pacientes que son hospitalizados desarrollan algún tipo de infección nosocomial durante su atención en salud, aunque estas cifras varían significativamente de países desarrollados a aquellos en vía de desarrollo (1).

En países desarrollados, cerca del 5 al 15% de los pacientes hospitalizados pueden verse afectados y entre el 9% al 37% de quienes ingresan a una unidad de cuidado intensivo; en el estudio nacional de la eficacia del control de las infecciones nosocomiales (Proyecto SENIC) en los Estados Unidos realizado por el CDC de Atlanta durante la

década del setenta, se estableció que aproximadamente el 5% al 10% de los pacientes que son hospitalizados adquieren al menos una infección asociada al cuidado de la salud durante su estancia hospitalaria (4). Massanari et al. (5) en su estudio sobre la incidencia de las infecciones intrahospitalarias y su impacto en el cobro al sistema de salud en un hospital de Iowa (Estados Unidos), encontraron una densidad de incidencia de 12.03 casos x 1000 pacientes-día y una incidencia acumulada de 10.32 infecciones x 100 admisiones/mes.

En los países en vía de desarrollo, el riesgo de adquirir una infección intrahospitalaria es dos a veinte veces más alto en comparación con los países desarrollados y la proporción de pacientes hospitalizados que adquieren una infección asociada al cuidado de la salud puede exceder el 25% (3). Reportes de la Organización Mundial de la Salud estiman que esta cifra está entre el 5.7% y el 19.1% del total de pacientes hospitalizados (1) aunque es clara la posibilidad de un subregistro debido a la dificultad en la utilización de medios de diagnóstico y de vigilancia epidemiológica. Estudios de prevalencia conducidos en algunos países en vía de desarrollo (Albania, Brasil, Tanzania, Tailandia y Tunes) han reportado tasas de infección nosocomial superiores a un 19.1% del total de hospitalizados con un rango entre 6% y 27% (3).

Las infecciones asociadas al cuidado de la salud poseen las características de un problema para la seguridad del paciente: afectan a un gran número de individuos en todo el mundo cada año y tienen impacto perjudicial alto para los asistidos, sus familias y los sistemas de salud. El costo económico es enorme para los sistemas de salud del mundo principalmente porque aumentan el tiempo promedio de estancia hospitalaria en aproximadamente 8,2 días, con los costos directos subsecuentes a éste y un aumento en la probabilidad de morir en pacientes con dichas afecciones. Una estadía prolongada no solamente aumenta los costos directos para los afectados sino también los indirectos por la pérdida de los días de trabajo, claro está con un incremento en la resistencia de los microorganismos a los antibióticos, un aumento en la probabilidad de morir (estimada según la OMS entre un 20 a un 80% en la Unidades de Cuidado Intensivo) con una carga de mortalidad de aproximadamente 100.000 defunciones anuales en hospitales de los Estados Unidos (6) y en 5000 por año en Reino Unido (7) y un aumento en la discapacidad a largo plazo. Ponce de León estima que en México, 32 muertes por cada 100.000 habitantes son causadas por infecciones asociadas al cuidado de la salud (8). El

mayor uso de medicamentos, la necesidad de aislamiento y el uso de más estudios de laboratorio y otros con fines diagnósticos también elevan los costos.

Según Douglas Scott en un estudio económico realizado para el CDC de Atlanta (9), los costos médicos directos de las infecciones asociadas al cuidado de la salud en los hospitales de Estados Unidos durante el 2007 estuvieron en el rango de \$28.4 (después de ajustarse por el precio del dólar para el 2007 y por el índice de precios del consumidor para consumidores urbanos) a \$33.8 billones de dólares (y después de ajustarse por el precio del dólar para el 2007 y por el índice de precios del consumidor para los servicios de hospitalización), estimándose de igual manera el beneficio económico de la prevención de este evento en un mínimo de 5.7 a 6.8 mil millones de dólares y un máximo de 25.0 a 31.5 mil millones de dólares. Estudios similares realizados en Inglaterra calculan que los 100.000 casos de infecciones intrahospitalarias que ocurren cada año en dicho país le cuestan al UK National Health Service cerca de 1 billón de libras esterlinas (7).

A nivel nacional, aunque no se cuenta con amplia información referente a la dinámica de ocurrencia de este tipo de evento, existen informes que permiten hacer una aproximación a la comprensión del fenómeno. Según datos del Ministerio de Salud (ahora llamado Ministerio de Salud y la Protección Social), entre 1996 y 1999 el índice global de infecciones intrahospitalarias (proporción de pacientes que egresan de una institución de salud y que han desarrollado algún tipo de infección nosocomial) en diez hospitales de tercer nivel de complejidad de los departamentos de Nariño, Norte de Santander, Santander, Quindío, Risaralda, Tolima y Valle del Cauca y de cinco hospitales de Bogotá, estuvo entre el 2.55% y el 2.31%, con un máximo del 6.6% en 1996 y un mínimo de 0.26% en 1999 (10); sin embargo, estos datos nacionales se alejan de lo reportado en algunos estudios independientes realizados en departamentos como Santander durante un periodo similar. Cáceres y Díaz (11) reportaron un índice global de infecciones de 5.62, 4.78, 4.68, 3.98, y 3.80 casos por cada 100 egresos para cada uno de los años comprendidos entre 1996 a 2000. A nivel de Bogotá, entre 1997 y 1999, basado en los reportes de 21 instituciones de salud de tercer nivel de complejidad, este mismo índice fue calculado en un 2.6% con variaciones entre 1.78% y 3.33% con una diferencia significativa entre IPS públicas y privadas, evidenciándose cifras significativamente menores en comparación con lo reportado por la Organización Mundial de la Salud para

países industrializados y en vía de desarrollo posiblemente atribuida a una mejor vigilancia del evento en estas primeras naciones (10).

Desde el 2000 hasta el 2003, fueron notificadas en Bogotá D.C., un total de 8.000 a 12.000 infecciones intrahospitalarias y han sido identificadas mediante el registro de defunción de 300 a 400 muertes asociadas a estos tipos de eventos, correspondiendo entre el 3.75% al 4% del total de muertes. Para estos años, el índice global de infecciones asociadas al cuidado de la salud estuvo entre 2.4 y 2.5 casos por cada 100 egresos, manteniéndose la tendencia registrada en años anteriores a observar un índice por debajo del reportado en países industrializados y en vía de desarrollo (10).

Con respecto a la localización anatómica, diversos estudios han sido conducidos a nivel internacional y nacional en diferentes escenarios de atención en salud. M. Jackson y colaboradores en un estudio descriptivo de seguimiento de tres años en Nursing Home de los Estados Unidos (12) establecieron que cerca del 47% del total de infecciones intrahospitalarias correspondían a aquellas de vías respiratorias (de las cuales el 79% corresponde a infecciones de vías respiratorias bajas y éstas mismas de manera general al 36.2% del total de eventos encontrados), 25% a aquellas de piel y tejidos blandos, 2% a infecciones de vías urinarias, 2% a bacteremias y 9% a otras infecciones. Estudios con similares diseños han encontrado en países como Suiza que las infecciones de mayor frecuencia en Hospitales Universitarios corresponden a aquellas de sitio operatorio con el 30%, seguidas en segundo lugar por aquellas del tracto urinario con el 22% y en tercer lugar las infecciones de vías respiratorias bajas con el 15%, encontrándose prevalencias más altas en unidades de cuidado intensivo que en servicios quirúrgicos y en hospitalización general (25%, 12% y 9% respectivamente) (13).

La información disponible en Colombia respecto a la localización anatómica de las infecciones intrahospitalarias es escasa y se limita a la descripción de la frecuencia encontrada en hospitales universitarios sobre este tema. En un estudio descriptivo realizado en el Hospital Universitario Ramón González Valencia (11) desde 1995 al 2000, las infecciones de sitio operatorio ocuparon el primer lugar en frecuencia seguido por las infecciones respiratorias inferiores con el 15.79% y las de piel y tejidos blandos con el 15.63% en tercer lugar. En Bogotá, según información de la secretaría Distrital de salud del año 2008 para instituciones de tercer nivel de complejidad, cerca del 18%

correspondieron a infecciones respiratorias bajas seguidas en segundo lugar por las bacteriemias y las Infecciones del Sitio Operatorio (ISO) con el 16% cada una.

La información internacional y local sobre este tema depende en gran medida de los servicios médicos que fueron tenidos en cuenta durante las investigaciones, razón por la cual en algunos resultados reportan por ejemplo infecciones de sitio operatorio y en otros no; de igual manera los criterios utilizados para el diagnóstico de este tipo de eventos puede variar entre estudios así como las características de la población de las instituciones sanitarias (que en algunos casos incluyen poblaciones de pacientes en alto riesgo como aquellos de UCI's). Sin embargo, es claro que independiente de estas condiciones, las infecciones respiratorias bajas (incluyendo las neumonías) son responsables de una proporción significativa de las infecciones asociadas al cuidado de la salud en la mayoría de las instituciones asistenciales.

De la revisión de la frecuencia con las que ocurren las infecciones respiratorias bajas nosocomiales hay que considerar varios factores. Primero, como antes se había mencionado las tasas de ocurrencia pueden verse afectadas por los métodos utilizados para el diagnóstico. Además, algunos estudios han sido conducidos en poblaciones de pacientes con alto riesgo quienes fueron internados en Hospitales Universitarios en lugar de Hospitales Comunitarios u hogares de cuidado crónico, por lo tanto las tasas reportadas pueden que no sean consistentes con las halladas entre instituciones de salud o en otros países. Se estima que las infecciones respiratorias bajas de características nosocomiales corresponden entre un 13% a un 18% del total de infecciones intrahospitalarias según datos internacionales (14) y un 12.4% a nivel nacional en Hospitales Universitarios (15), con una incidencia acumulada de 4 casos x 1000 hospitalizaciones en Hospitales no Universitarios y de 7 casos por 1000 hospitalizaciones en Hospitales Universitarios con una densidad de incidencia de 2.53 infecciones / 1000 pacientes – día (5), siendo las infecciones asociadas al cuidado de la salud de mayor frecuencia en unidades de cuidado intensivo como en servicios médicos generales; sin embargo, estas tasas pueden variar dependiendo de las situaciones anteriormente expuestas.

Varios estudios (7-12) han indicado que aproximadamente el 10% al 25% de los pacientes en unidades de cuidado intensivo desarrollan infecciones respiratorias bajas

(incluyendo Neumonía), de hecho estas tasas son 10 a 20 veces más altas en comparación con pacientes de servicios médicos generales o quirúrgicos (estimadas en el 0.8% y 0.9% respectivamente y en el 17.5% en pacientes de posoperatorio en los Estados Unidos). Un estudio realizado en 14 hospitales de Grecia sobre la prevalencia de infecciones nosocomiales del sistema respiratorio bajo (16) encontró que en servicios Médicos y Quirúrgicos – no UCI's, la prevalencia es del 2.8% y 1.8% para 1999 y el año 2000 y 1.6% y 1.3% para estos mismos años en tales servicios respectivamente. Datos similares fueron encontrados en un estudio nacional de prevalencia de infecciones nosocomiales en Los Países Bajos durante 2007 a 2008 en donde las infecciones respiratorias bajas en pacientes pertenecientes a servicios no-UCI's estuvo entre el 1.1% al 3.3% del total de hospitalizados (17).

A nivel nacional, la frecuencia con que ocurre esta clase de eventos en servicios médicos generales y quirúrgicos es limitada y se desconocen estas frecuencias; sólo se cuenta con datos institucionales no publicados, frutos de la Vigilancia Epidemiológica de las Infecciones Intrahospitalarias.

Las infecciones respiratorias bajas como previamente se ha mencionado representan la primera o segunda causa más frecuente de infecciones asociadas al cuidado de la salud dependiendo de las características de las instituciones hospitalarias pero es la infección nosocomial más importante en términos de morbilidad y mortalidad tanto en pacientes internados en unidades de cuidado intensivo como en hospitalización general, asociándose a un mayor número de muertes que cualquier otro tipo de infección; aunque la mortalidad directamente atribuible a infección nosocomial ha sido difícil de determinar, se estima en aproximadamente un 30% (18).

Esta clase de eventos representan un problema particular en las unidades de cuidado intensivo donde las tasas de mortalidad pueden ir desde un 20% a un 55% (19). Las investigaciones sobre estos eventos generalmente se han enfocado en esta población debido a la frecuencia, los costos y la mortalidad en estos servicios, por lo que existe poca información sobre la dinámica de ocurrencia y factores condicionantes en un escenario diferente como los servicios de medicina general y quirúrgicos en donde las infecciones respiratorias bajas son en términos de frecuencia y costos, las de mayor importancia.

Algunos factores han sido claramente establecidos que modifican el riesgo de desarrollar esta clase de eventos, factores estudiados predominantemente en pacientes de unidades de cuidado intensivo y escasamente en aquellos de servicios de hospitalización general. Estudios sobre factores de riesgo para el desarrollo de infecciones respiratorias bajas han encontrado que un tiempo prolongado en la estancia hospitalaria, edad avanzada, enfermedades respiratorias crónicas, postración y la inconsciencia entre otras elevan el riesgo. Sin embargo, otros factores han tratado de ser asociados con una mayor probabilidad de presentar el desenlace ya que se encuentran en mayor frecuencia entre los afectados, situación que ocurre con la nutrición por gastrostomía.

Estudios que han indagado sobre los factores asociados a la ocurrencia de infecciones respiratorias bajas (principalmente neumonía) (20) han encontrado una frecuencia de utilización de este tipo de soportes nutricionales en cerca del 28.1% de los pacientes con infecciones respiratorias bajas y en el 7.5% de aquellos sin esta clase de eventos. Sin embargo, hasta la fecha no había sido conducido estudio alguno que evaluara con un diseño analítico ésta asociación y cómo se comporta el riesgo en función del tiempo y duración de la exposición.

Los pacientes frecuentemente tienen sonda nasogástrica o gastrostomía por varias razones como facilitar la descompresión del tracto digestivo o facilitar la alimentación. En los pacientes con sonda nasogástrica se ha demostrado un incremento en la frecuencia de aspiración de material contenido en la faringe y estómago a vías respiratorias inferiores con un consecuente riesgo de desarrollo de infecciones en dicha localización anatómica, sin embargo con respecto a la gastrostomía aún no hay conclusiones claras basadas en evidencia sobre tal fenómeno y si ésta ofrece algún riesgo en el desarrollo de infecciones respiratorias bajas, más aún comparado con la sonda nasogástrica (21-22). De manera realista, la eliminación de la nutrición por sonda nasogástrica y la gastrostomía en pacientes hospitalizados es imposible, pero una mejor comprensión de la etiología de permitirá la escogencia de alternativas terapéuticas que impliquen un menor riesgo.

Las infecciones intrahospitalarias representan un problema moderno para la salud pública, produciendo costos para los sistemas de salud de todos los países

independientes del nivel de ingreso y un exceso de morbilidad y mortalidad en pacientes que reciben asistencia sanitaria. El control de este tipo de eventos se centra en intervenir los factores de riesgo endógenos y exógenos que favorecen su adquisición, los cuales son identificados cuando se logra un mejor conocimiento y comprensión del fenómeno.

Las infecciones respiratorias bajas son responsables de una proporción significativa del total de infecciones asociadas al cuidado de la salud y se han relacionado a un mayor riesgo de mortalidad en personas que la padecen. Aunque existen algunas condiciones bien establecidas que aumentan o disminuyen el riesgo de desarrollo este evento, existen otros de los cuales no se tiene información más allá de la frecuencia en que se presentan en los afectados, como lo es la exposición a la nutrición por gastrostomía. Ante este vacío de información, el investigador plantea las siguientes preguntas de investigación:

¿Existe asociación entre la nutrición por gastrostomía y el desarrollo de infecciones respiratorias bajas en pacientes adultos sin ventilación mecánica? y ¿Cómo se comporta el riesgo de desarrollar el evento en función del tiempo en el grupo de expuestos y no expuestos a este presunto factor?

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Determinar la asociación entre la nutrición por gastrostomía y el desarrollo de infecciones respiratorias bajas en pacientes adultos sin ventilación mecánica a fin de establecer si la exposición a tal factor representa un mayor riesgo para la aparición del evento.

2.2 Objetivos específicos

- Describir las características basales de los individuos pertenecientes a la cohorte de expuestos y no expuestos, identificando similitudes y diferencias en las mismas.
- Estimar la incidencia de las infecciones respiratorias bajas en pacientes adultos hospitalizados sin ventilación mecánica que presentan nutrición por Gastrostomía y en aquellos no expuestos a dicho factor, comparando dichas frecuencias en una medida relativa del efecto.
- Modelar el riesgo de desarrollo de infecciones respiratorias bajas en función del tiempo en pacientes adultos hospitalizados sin ventilación mecánica, según la presencia o no de nutrición por gastrostomía, y teniendo en cuenta las covariables que puedan influir en el desenlace.

3. Justificación

Las infecciones intrahospitalarias representan un problema de primera magnitud en las instituciones de salud del mundo. Afectan entre el 5% y el 15% de los pacientes hospitalizados en países industrializados y entre un 6% al 25% de pacientes en los países en vía de desarrollo, causando un costo económico significativo para los sistemas sanitarios mundiales, agravando el desequilibrio existente entre la asignación de recursos para la atención primaria y secundaria al desviar recursos para el tratamiento de estas afecciones potencialmente prevenibles y provocando un aumento en la morbilidad en pacientes hospitalizados, un mayor riesgo de morir y un exceso de muertes anuales; tendencia mostrada de manera semejante a nivel nacional.

Las infecciones respiratorias bajas son las infecciones nosocomiales más importante en términos de morbilidad y mortalidad tanto en pacientes internados en unidades de cuidado intensivo como en hospitalización general, correspondiendo entre un 13% a un 18% del total de infecciones intrahospitalarias según datos internacionales y un 12.4% a nivel nacional en Hospitales Universitarios, asociándose a un mayor número de desenlaces desfavorables en salud (mayor número de muertes que cualquier otro tipo de infección, con una mortalidad directamente atribuible del 30%, mayor tiempo de estancia hospitalario y mayores costos directos, entre otras).

Aunque esta clase de eventos sean el resultado de la interacción de factores relacionados con el sistema sanitario, con el microorganismo responsable y con las características intrínsecas del huésped representado en factores de riesgos endógenos y exógenos, son susceptibles de ser prevenidas en la mayoría de los casos con intervenciones basadas en el conocimiento y la comprensión del fenómeno.

A pesar de que se han establecido claramente algunas condiciones que aumentan y reducen el riesgo de desarrollar infecciones del sistema respiratorio bajo, aun existen vacíos en el conocimiento científico respecto a ciertos factores que se encuentran en mayor frecuencia en los casos de la enfermedad, como ocurre con el soporte nutricional por gastrostomía. Hasta la fecha no se había desarrollado a nivel internacional ni nacional estudio alguno que evaluara la asociación entre dicho presunto factor y el desarrollo de infecciones respiratorias bajas y que midiera el comportamiento del riesgo en función del tiempo de exposición en población diferente a la de unidades de cuidado intensivo, información que permitiría la planeación del cuidado de la salud basado en una mejor comprensión de la etiología de esta clase de eventos.

4. Marco teórico.

4.1 Infecciones respiratorias bajas nosocomiales.

Las infecciones respiratorias bajas corresponden a un conjunto de enfermedades infecciosas que afectan el tracto respiratorio inferior y que causan inflamación de parénquima pulmonar, la traqueo y los bronquios; se incluyen en esta categoría la bronquitis, traqueobronquitis, traqueítis y la neumonía. Esta clase de eventos son considerados de características nosocomiales cuando se presentan 48 a 72 horas posteriores a la admisión de un paciente a una institución de salud y la enfermedad no se encontraba en periodo de incubación en el momento de su ingreso (23).

4.2 Patogénesis.

Para que una infección respiratoria baja nosocomial ocurra, el delicado equilibrio existente entre las defensas del huésped y la propensión para la colonización microbiana deben cambiar a favor de la capacidad de los patógenos de invadir el tracto respiratorio inferior (23). Las infecciones respiratorias bajas resultan de la invasión microbiana del parénquima pulmonar normalmente estéril por la aspiración de organismos orofaríngeos, por la inhalación de aerosoles que contienen las bacterias y en una menor frecuencia por autoinfección de otra parte del cuerpo (por ejemplo, secundaria a una endocarditis o a una infección de vías urinaria). La mayoría de los casos se deben a microaspiración de contaminación orofaríngea o de secreciones gástricas (24). Las fuentes de infección para las infecciones respiratorias bajas incluyen los dispositivos biomédicos y el medio ambiente (aire, agua, equipo y fómites) y puede ocurrir con la transferencia de microorganismos entre el personal de salud y los pacientes, claro está, mediada por una susceptibilidad del individuo a presentar la enfermedad.

Los organismos causantes de esta clase de eventos difieren significativamente de aquellos causantes de infecciones respiratorias bajas en la comunidad o en UCI's y puede ser causada por un amplio espectro de patógenos bacterianos e inclusive puede ser polimicrobiana y en raras oportunidades se debe a patógenos virales o fúngicos en pacientes inmunocompetentes (23). El periodo de incubación de estas enfermedades varía dependiendo del microorganismo causante, sin embargo pueden ir de 18 a 72 horas y hasta 6 días.

4.3 Factores de riesgo

Las causas de las infecciones respiratorias bajas son multifactoriales y diferentes investigaciones han estudiado factores que aumentan o disminuyen el riesgo de desarrollar tales eventos; de manera general, el Centro para el Control de Enfermedades (CDC) ha agrupado dichas condiciones en las siguientes categorías (25):

1. Factores relacionados al huésped.
2. Factores que incrementan la colonización gástrica y de la orofarínge.
3. Condiciones que favorecen la aspiración o el reflujo.
4. Soporte mecánico ventilatorio.
5. Factores que impiden la limpieza pulmonar adecuada.

4.3.1 Factores relacionados al huésped.

Celis R et al., (26) en un estudio de casos y controles realizado sobre 118 pacientes quienes desarrollaron neumonía nosocomial el servicios médicos generales y en unidades de cuidado intensivo de un hospital de los estados unidos encontraron en un análisis multivariado que la edad mayor a 60 años se asoció significativamente al desarrollo de la enfermedad (OR: 4.6, IC 95% 2.5 – 8.5) e inclusive algunos reportan una asociación positiva estadísticamente significativa en pacientes mayores de 50 años pertenecientes a servicios médicos generales (OR: 4.49, IC 95% 1.55-13.5) (27); de igual manera la postración también se asoció al desarrollo de tales eventos (OR no ajustado: 6.6, IC 95% 2.9-15.3) (20).

Las operaciones previas y las enfermedades cardiovasculares han sido igualmente asociadas con un mayor riesgo de infecciones respiratorias bajas (28) con OR ajustado

de 1.94 (IC 95% 1.09-3.49) y 1.60 (IC 95% 1.0- 2.62) respectivamente. No existe evidencia que las enfermedades malignas aumenten o disminuyan el riesgo de presentar tales eventos (OR: 1.74, IC 95% 0.99-2.92) (28).

El papel de los antecedentes de terapia con antibióticos sistémicos en el desarrollo de infecciones respiratorias bajas aun no es claro y los estudios al respecto son divergentes. Mandariaga et al., (20) no encontraron una asociación estadísticamente significativa entre el uso previo de antibióticos y el desarrollo de neumonía (OR: 1.1, IC 95% 0.8 - 3.8) en pacientes de nursing homes, al igual que estudios realizado sobre pacientes de servicios médico no UCI's (OR: 1.08, IC 95% 0.37 - 3.03) (27). Lo que si resulta claro y biológicamente plausible es que una terapia antimicrobiana inadecuada como antecedente se asocia al desarrollo de este tipo de patologías en pacientes de servicios médicos generales y quirúrgicos (OR ajustado: 32.5, IC 95% 7.8-135.6) (26).

4.3.2 Factores que incrementan la colonización gástrica y de la orofarínge.

La orofarínge de los pacientes hospitalizados generalmente es colonizada por patógenos entéricos gram - negativos de predominio anaerobio en pacientes no ventilados (25); los factores de riesgo para este fenómeno incluye un tiempo de estancia hospitalaria prolongada, edad avanzada, uremia, uso previo de antibióticos, consumo de alcohol, intubación endotraqueal, malnutrición, falla orgánica multisistémica y neutropenia (29).

El papel del estómago en el desarrollo de esta clase de eventos puede variar dependiendo de las condiciones en las que se encuentre el paciente y las intervenciones terapéuticas o profilácticas que reciba. En personas sanas, pocas bacterias que ingresan al estómago pueden sobrevivir a la presencia de un pH gástrico menor de 2; sin embargo, cuando éste incrementa a niveles mayores de 4, los microorganismos son capaces de sobrevivir y multiplicarse en altas cantidades en el estómago (25). Esta condición puede ocurrir en pacientes de edad avanzada, en aclohidra, en pacientes quienes reciben nutrición enteral, antiácidos o inhibidores de los receptores de histamina entre otras (30).

El uso de profilaxis para úlceras por estrés tales como los bloqueadores de histamina y los inhibidores de la bomba de protones actualmente hace parte del tratamiento médico

rutinario de pacientes hospitalizados y de aquellos críticamente enfermos. Mientras que los bloqueadores de histamina e inhibidores de la bomba de protones son eficaces en la prevención de hemorragias digestivas, su uso también se ha asociado con un aumento de gram - negativos del tracto aerodigestivo, con un consecuente aumento del riesgo de infecciones respiratorias bajas (23, 29, 30), aunque los resultados son divergentes respecto a este asunto. En un meta-análisis que incluyó 8 ensayos clínicos controlados aleatorizados realizado por Cook et al., (31) donde evalúan diferentes medicamentos (antagonistas H₂, Inhibidores de la bomba de protones y sucralfato) utilizados en la profilaxis de úlceras por estrés en la aparición de neumonía nosocomial en pacientes críticamente enfermos, encontraron que no incrementan la incidencia de neumonía en comparación al placebo o a terapia alternativa, aunque aceptan las limitantes del diseño de los estudios incluidos en el meta - análisis y recomiendan la realización de un ensayo clínico con un tamaño muestral más grande y con un periodo de seguimiento mayor. En otro meta - análisis realizado por Marik et al., (32) que incluyó solamente ensayos clínicos controlados aleatorizados, los resultados dependieron si los participantes recibían o no nutrición enteral. En pacientes que no recibían tal soporte nutricional, el OR subtotal fue estimado en 1.26 (IC 95% 0.68-2.32) y en aquellos con este tipo de soporte, se encontró asociación estadísticamente significativa (OR: 2.81, IC 95% 1.200-6.56); el OR total que incluía ambos pacientes fue estimado en 1.53 con un intervalo de confianza del 95% de 0.89 a 2.61. Mandariaga et al., (20) en un estudio de casos y controles realizado en hogares geriátricos encontraron un OR no ajustado de 0.8 (IC 95% 0.4 – 1.5) con respecto al uso de antiácidos (no especifica cuáles) y el desarrollo de neumonía, resultados que apoyarían una no asociación, sin embargo, sobre este tema aún existe incertidumbre y la evidencia apunta a que depende si la nutrición enteral está presente o no.

Cuerpos extraños como tubos endotraqueales y nasogástricos constituyen de igual manera una fuente de colonización y actúan como conductos para la migración física de los agentes patógenos al tracto respiratorio inferior (23).

4.3.3 Condiciones que favorecen la aspiración o el reflujo.

La posición del paciente puede también tener un alto impacto en la ocurrencia de infecciones respiratorias bajas. En un ensayo clínico en el que 86 pacientes de una unidad de cuidado intensivo fueron aleatorizados a permanecer en posición semisentada (45°) versus posición supina (0°), estos últimos pacientes tuvieron frecuencia de infecciones respiratorias predominantemente neumonía más altas en comparación con el otro grupo (8% versus 34%, OR: 6.8, IC 95% 1.7 – 26.7) (33).

La inconsciencia fue reportada por G. Kampf et al.,(28) en el análisis de los factores de riesgo para el desarrollo infecciones nosocomiales realizado durante la primera encuesta nacional de prevalencia en Alemania como un factor asociado al desarrollo de infecciones respiratorias bajas (OR ajustado: 2.96, IC 95% 1.68-4.61), condición que aumenta la posibilidad de microaspiraciones de material gástrico a tracto respiratorio inferior y se relaciona de igual manera a una movilización reducida de secreciones. Merchant et al., encontraron que una puntuación en la escala de Glasgow ≤ 8 en pacientes de servicios médicos no UCI's se asoció a significativamente al desarrollo de infecciones respiratorias bajas (OR no ajustado: 10.5, IC 95% 3.35 - 32.1) (27).

Los pacientes hospitalizados frecuentemente tienen sondas nasogástricas o nasoentéricas por varias razones, las cuales van desde descomprimir el tracto digestivo hasta facilitar la alimentación. La inserción de una sonda nasogástrica o nasoentérica puede incrementar la colonización nasofaríngea, causar reflujo gástrico o permitir la migración de bacterias a través de la sonda del estómago a las vías aéreas, principalmente a las inferiores. En los individuos con esta clase de dispositivos en ensayos clínicos con diseño cruzado aleatorizado y con el uso de un coloide de Tecnecio radioactivo administrado directamente en el estómago de los pacientes, se demostró un aumento en aspiración del contenido de contenido estomacal a faringe y tráquea, independiente del calibre de la sonda (34).

La nutrición enteral produce un incremento en los niveles del pH gástrico lo que puede llevar a la colonización gástrica con bacilos gram - negativos (35); adicionalmente el reflujo gástrico y la aspiración pueden ocurrir por volúmenes y alta presión intragástrica. Mandariaga et al., (20) reportaron una asociación estadísticamente significativa entre la

presencia de sondas nasogástricas con el desarrollo de neumonía en residentes de nursing home (OR no ajustado: 4.8, IC 95% 1.9 - 12.2), así mismo Merchant et al., (27) sólo con el uso de alimentación por sonda nasogástrica (OR: 75.7, IC 95% 22 - 285).

El papel de la gastrostomía versus la sonda nasogástrica ha sido objeto de debate sin llegarse a una conclusión basada en evidencia científica sobre cuál es la mejor alternativa (21, 22, 23).

4.3.4 Soporte mecánico ventilatorio.

Los pacientes que reciben ventilación mecánica asistida continua tienen un riesgo de 6 a 21 veces mayor de desarrollar una infección respiratoria baja (principalmente Neumonía nosocomial), comparado con los que no tienen este tipo de soporte (25). El riesgo de adquirir una Neumonía asociada a ventilación mecánica se incrementa 1% por día de soporte ventilatorio, con un riesgo actuarial de 6.5% a los 10 días, 19% a los 20 días y 28% a los 30 días de ventilación (36).

Este riesgo se debe en parte al transporte de microorganismos de la orofaringe por el paso del tubo endotraqueal durante la intubación, sumado a las defensas disminuidas del paciente por su enfermedad de base. Así mismo, los microorganismos pueden adherirse a la superficie del tubo a través del tiempo y formar un biofilm que las protege de la acción de los medicamentos antimicrobianos o de la respuesta inmunológica del individuo (37).

4.3.5 Factores que impiden la limpieza pulmonar adecuada.

La higiene pulmonar o la capacidad de toser, movilizar y eliminar secreciones juega un papel importante en el desarrollo de infecciones respiratorias bajas.

Los pacientes quirúrgicos en particular sufren un deterioro en la capacidad de toser y respirar profundamente secundario a dolor en la incisión. La cirugía torácica y abdominal en una revisión sistemática y un meta-análisis realizado por el Colegio Americano de Médicos (38) se ha asociado a un mayor riesgo de neumonía (OR: 4.24 y 3.01 respectivamente).

Ciertos pacientes están en riesgo alto de desarrollar complicaciones pulmonares secundarias a una limpieza inadecuada de las vías respiratorias. Factores como edades extremas por encima de 70 años de edad, obesidad o tienen enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), aquellos con pruebas de función pulmonar anormales, antecedentes de tabaquismo, con presencia de traqueostomía, e intubación orotraqueal prolongada, entre otras (25).

Pacientes que han sido operados de la cabeza, cuello, tórax o abdomen pueden padecer deterioro de la deglución o problemas respiratorios como resultado de la instrumentación del tracto respiratorio, de la anestesia o por el incremento de narcóticos y sedantes; pacientes que han tenido cirugía abdominal superior, presentan trastornos del diafragma que resultan en una disminución funcional de la capacidad pulmonar residual, cierre de las vías respiratorias y atelectasias tienen un riesgo incrementado de esta clase de infecciones por limpieza pulmonar inadecuada.

Las enfermedades crónicas pulmonares en diferentes estudios han mostrado asociaciones estadísticamente significativas con el desarrollo de infecciones respiratorias bajas, principalmente las neumonías. R Celis et al., (26) en su estudio, encontraron un odds ratio ajustado de 14.8 (IC 95% 7.4 - 28.2). Estos hallazgos resultan consistentes con los encontrados por G. Kampf et al., (28) donde las enfermedades crónicas de vías respiratorias se asociaron estadísticamente al desarrollo de infecciones respiratorias bajas (OR: 2.83, IC 95% 1.69 - 4.61) y por Mandariaga y Cols., (20) (OR: 2.6, IC 95% 1.3 - 5.1). La traqueostomía ha mostrado resultados divergentes en diferentes estudios con respecto a su asociación con el desarrollo de infecciones respiratorias bajas. Mandariaga et al., (20) encontraron una asociación con el desarrollo de esta clase de eventos aunque la asociación no fue estadísticamente significativa (OR: 7.0, IC 95% 0.8 - 159), por el contrario M. Merchant et al., en pacientes de servicios médicos generales no UCI esta asociación se encontró con un OR crudo de 30.28 (IC 95% 3.55 - 215.3) (27).

Diferentes factores han sido asociados a un mayor riesgo de desarrollo de infecciones respiratorias bajas en adultos sin ventilación mecánica (edad, antecedentes de cirugías previas, enfermedades cardiovasculares, terapia antimicrobiana inadecuada, profilaxis para úlceras por estrés concomitante con nutrición enteral, inconsciencia, enfermedades

que deterioran la función pulmonar normal); otras han mostrado resultados divergentes (traqueostomía y antecedentes de terapia con antibióticos orales y sistémicos) y en un último grupo de factores, aún no hay una conclusión basado en evidencia científica como lo es la presencia de nutrición enteral por gastrostomía. Un incremento en la colonización gástrica por disminución del pH (el cual ocurre en la nutrición enteral) y la migración de material estomacal a vías respiratorias inferiores por volumen y alta presión intragástrica, biológicamente podrían apoyar que la presencia de tal exposición aumentaría el riesgo de desarrollo de infecciones en dicha localización anatómica; sin embargo aún no hay evidencia clara de tal asociación.

5. Hipótesis

El autor responde a las preguntas de investigación planteando las siguientes hipótesis:

1. Ho. No existe asociación entre la exposición a nutrición por gastrostomía y el desarrollo de infecciones respiratorias bajas en adultos sin ventilación mecánica.

Ha. Existe asociación entre la exposición a nutrición por gastrostomía y el desarrollo de infecciones respiratorias bajas en adultos sin ventilación mecánica.

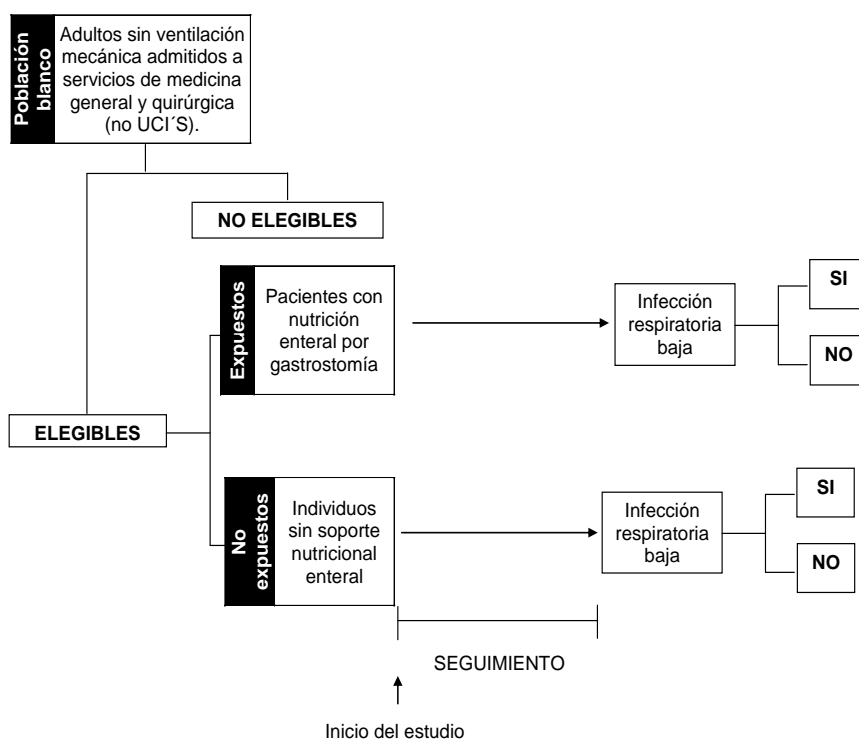
2. Ho. No existen diferencias en el comportamiento del riesgo de desarrollar infecciones respiratorias bajas en función del tiempo entre los individuos con nutrición por gastrostomía y aquellos no expuestos a este factor.

Ha. Existen diferencias en el comportamiento del riesgo de desarrollar infecciones respiratorias bajas en función del tiempo entre los individuos con nutrición por gastrostomía y aquellos no expuestos a este factor.

6. Diseño metodológico

6.1 Tipo de estudio.

Figura 6-1: Diseño general del estudio [6].



Estudio cuantitativo de tipo observacional analítico; es prospectivo con respecto al tiempo de medición de las variables ya que se busca cuantificar la ocurrencia del desenlace en un tiempo de seguimiento a partir de una exposición y se parte del supuesto que la causa precede al efecto. Es de tipo cohorte prospectiva de características cerradas ya que no

se considera la entrada y salida de sujetos de observación más allá del tiempo de reclutamiento y con selección de sujetos de base hospitalaria.

6.2 Población de estudio.

El universo de la presente investigación correspondió a los pacientes admitidos a servicios médicos generales y quirúrgicos excluyéndose a aquellos pertenecientes a unidades de cuidado intensivo. La población blanco estuvo representada por adultos hospitalizados en servicios médicos generales y quirúrgicos de Bogotá D.C., y la población elegible a aquellos pacientes adultos que fueron admitidos a servicios de hospitalización médica general y quirúrgicos (no UCI) del Hospital Universitario Clínica San Rafael (institución de salud de tercer nivel o nivel alto de complejidad) y en la Clínica Nuestra Señora de la Paz (institución de salud con servicio de medicina interna de segundo nivel de complejidad) desde abril a septiembre de 2011.

Una vez aplicados los criterios de selección y haber sido definida la población elegible se conformaron dos cohortes de sujetos, una de expuestos y otra de no expuestos. La unidad de análisis y la unidad de información correspondieron a los pacientes y a los registros de la atención en salud.

6.3 Criterios de selección.

6.3.1 Criterios de inclusión.

- Aceptación de participar en el estudio y firma del consentimiento informado.
- Edad cumplida mayor a 18 años.
- Soporte nutricional mediante sonda de gastrostomía para los individuos de la cohorte de expuestos. Tal procedimiento debe ser realizado durante el desarrollo del estudio, garantizando de este modo sujetos incidentes y no prevalentes.
- Tolerancia a la vía oral sin necesidad de soporte nutricional enteral para los individuos de la cohorte de no expuestos.
- Permanencia en la institución por un periodo superior a 24 horas.

6.3.2 Criterios de exclusión.

- Enfermedades pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) diagnosticada.
- Cáncer de pulmón diagnosticado en cualquier etapa de la enfermedad.
- Antecedentes de Infecciones respiratorias bajas en los quince (15) días anteriores al reclutamiento.
- Remisión de unidades de cuidado intensivo y antecedentes de asistencia ventilatoria mecánica 72 horas antes de la realización de la gastrostomía y/o reclutamiento.
- Diagnóstico de VIH / SIDA.
- Gastrectomía total.
- Presencia de toracostomía.
- Presencia de hemo/hidro/piorax y/o derrame pleural al momento del reclutamiento o un mes anterior al mismo.
- Posoperatorio de cirugía abdominal, de cabeza y cuello de menos de 30 días al momento del reclutamiento.

6.3.3 Selección de los individuos de la cohorte de expuestos.

La cohortes de expuestos estuvo conformada por individuos adultos (mayores de 18 años de edad) pertenecientes a servicios de hospitalización general y quirúrgica (excluido unidades de cuidado intensivo), 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 establecidos dentro del protocolo de investigación, seleccionándose así de manera concurrente. Como el presente estudio es de cohorte de característica cerrada, los sujetos ingresaron al estudio durante la fase de reclutamiento hasta completar el tamaño muestral estimado en el estudio.

6.3.4 Selección de los individuos de la cohorte de no expuestos.

La cohorte de no expuestos estuvo conformada por individuos adultos quienes no tenían ningún tipo de soporte nutricional enteral y que tenían capacidad de alimentarse por sus propios medios. Los individuos que conformaron esta cohorte fueron extraídos del mismo servicio clínico donde se originó el expuesto a fin de lograr que ambos 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 en donde se realizó el estudio.

De este modo, una vez seleccionado un sujeto expuesto, se procedió a reclutar uno no expuesto, el cual correspondió al primer individuo que ingresó el mismo día en que se realizó el procedimiento quirúrgico de la colocación de la gastrostomía al sujeto expuesto al mismo servicio de procedencia de éste último. Si éste no cumplía con los criterios, será el individuo siguiente y así sucesivamente hasta llegar a seleccionarse un no expuesto. En caso necesario se utilizaron ingresos del día siguiente.

6.4 Muestra.

El tipo de muestreo utilizado fue no probabilística por conveniencia. Los sujetos pertenecientes a cada cohorte fueron reclutados basados en el cumplimiento de los criterios de selección establecidos para cada grupo. Como el tipo de estudio fue de cohorte prospectiva de características cerradas, los sujetos fueron reclutados durante el periodo contemplado en el estudio (abril a septiembre de 2011) hasta completar el tamaño muestral.

La aproximación al cálculo del tamaño muestral se realizó con la fórmula para dos grupos independientes con censura, contenida dentro del software tamaño de la muestra V 1.1®[®], la cual se relaciona a continuación:

$$n = \left\{ \frac{Z_{1-\alpha/2} \sqrt{g(\lambda_t)(Q_t^{-1} + Q_c^{-1})} + Z_{1-\beta} \sqrt{g(\lambda_t)Q_t^{-1} + g(\lambda_c)Q_c^{-1}}}{\lambda_t - \lambda_c} \right\}$$

Para tal cálculo se utilizaron los datos del estudio de Mandariaga et al., (20) en donde el 7.54% (λ_c) de los no expuestos desarrollaron el evento en comparación con el 28.1% de los expuestos (λ_n).

De este modo, el tamaño muestral asumiendo un error tipo I de 0.05, un error tipo II de 0.2, una relación 1:1 de expuestos y no expuestos ($Q_c^- = 0.5$) y un tiempo de seguimiento de 3 meses ($t=0.25$ años) y con una prueba a dos colas fue de 106 personas, de las cuales 53 conformarían cada una de las cohortes. Asumiendo un valor máximo de pérdidas en el seguimiento del 10% y realizando el respectivo ajuste, se obtuvo un total

de 66 personas en cada una de las cohortes con una población total del estudio de 132 sujetos.

6.5 Definición de la exposición.

La exposición fue definida acorde a la guía para el uso de nutrición enteral y parenteral en pacientes adultos y pediátricos del 2009 (39) como un tipo de soporte nutricional que consistía en administrar nutrientes directamente en el tracto gastrointestinal mediante sonda de gastrostomía por un periodo mínimo de permanencia de 24 horas.

6.6 Definición de la variable desenlace.

Para la cohorte de expuestos y no expuestos, la variable desenlace objeto del estudio correspondió al tiempo al evento en el que se presentaron las infecciones respiratorias bajas a partir del reclutamiento. Dentro de esta categoría, se agrupan un conjunto de patologías que incluyen: bronquitis, traqueobronquitis, bronquiolitis, traqueítis y neumonía, todas ellas no presentes al momento del ingreso del paciente a la institución de salud (ni clínicamente manifiestas ni en periodo de incubación, en éste último caso presentadas en las primeras 72 horas del ingreso del paciente).

Los desenlaces fijados en la investigación correspondieron a eventos múltiples, sin embargo sólo se tuvo en cuenta el primer episodio de infección; pacientes con antecedentes de infecciones respiratorias bajas en los 15 días previos al reclutamiento fueron excluidos del estudio. La identificación de estos eventos se basó en el cumplimiento de los criterios establecidos por el Centro para el Control de Enfermedades (40) para su diagnóstico en pacientes adultos sin inmunocompromiso, los cuales se detallan a continuación:

6.6.1 Criterios para el diagnóstico de neumonía.

6.6.1.1 Criterios radiológicos.

Criterio 1. Dos o más radiografías seriadas de Tórax con al menos uno de los siguientes hallazgos:

- a) Nuevos o progresivos y persistentes infiltrados.
- b) Consolidación.
- c) Cavitación.

Nota: En pacientes sin enfermedad pulmonar o cardíaca subyacente, una sola radiografía con al menos uno de los anteriores hallazgos es un criterio aceptable para el diagnóstico.

6.6.1.2 Criterios clínicos. Para cualquier paciente, al menos uno de los siguientes:

- a) Fiebre (mayor a 38°C) sin causa no reconocida.
- b) Leucopenia (<4000 WBC/mm₃) o Leucocitosis (≥12000 WBC/mm₃)
- c) Para adultos mayores a 70 años, estado mental alterado sin causa reconocida

y, al menos dos de los siguientes:

- a) Aparición de esputo purulento o cambios en las características del esputo o incremento de las secreciones respiratorias o incremento en los requerimientos de succión.
- b) Nueva aparición o empeoramiento de la tos o disnea o taquipnea.
- c) Estertores o ruidos respiratorios bronquiales.
- d) Empeoramiento del intercambio gaseoso (Ej. Desaturación de Oxígeno, PaO₂/FiO₂≤240), incremento en los requerimientos de Oxígeno o incremento de la demanda ventilatoria.

6.6.2 Criterios para el diagnóstico de infecciones respiratorias bajas (bronquitis, traqueobronquitis, traqueítis) excepto neumonía.

Debe cumplirse al menos uno de los siguientes criterios:

Criterio 1. Paciente quien no tiene evidencia clínica o radiológica de Neumonía y que además tiene al menos dos de los siguientes signos o síntomas sin causa reconocida:

fiebre (temperatura > a 38°C), tos, aparición o incremento del esputo, roncus o sibilancia y al menos uno de los siguientes:

- a) Cultivo positivo obtenido de aspiración traqueal profunda o aspirado por broncoscopia.
- b) Test antigénico positivo en secreción respiratoria.

6.7 Métodos y técnicas para la recolección de la información.

6.7.1 Métodos.

La unidad de análisis y de información correspondió a los individuos y a los registros de atención en salud (sus respectivas historias clínicas) durante la hospitalización. En los individuos de ambas cohortes, el método utilizado fue la encuesta, la cual permitió establecer una relación directa entre el investigador y el investigado de modo que mediante una serie de preguntas aplicadas a la unidad de información, se obtuvieron respuestas concretas sobre las variables de interés (ver anexo C- F).

6.7.2 Técnicas.

La técnica que se aplicó correspondió a la revisión de los registros de atención en salud cuando el paciente se encontraba hospitalizado y a la entrevista de tipo estructurada cuando se presentó el egreso de los sujetos de la investigación. Los datos recolectados durante la investigación fueron registrados en un instrumento que identificaba al individuo y relacionaba las variables de interés al inicio y durante el seguimiento. La revisión de los registros y las entrevistas a los pacientes fueron realizadas por una monitora contratada en el estudio, la cual recibió capacitación en el diligenciamiento de los formatos utilizados y quien además tuvo la función de realizar el seguimiento de las dos cohortes.

La medición inicial fue realizada por la monitora del estudio (auxiliar de enfermería con experiencia en recolección de información en estudios clínicos) al momento en que los individuos que cumplieron con los criterios de selección fueron identificados y firmaron el consentimiento informado. Esta medición inicial comprendió los datos de identificación personal de los sujetos junto con las variables sociodemográficas, lugar de residencia y

teléfono de contacto tanto del individuo como de un familiar o allegado con el fin de evitar pérdidas en el seguimiento por no ubicación de pacientes si éste egresaba de la institución, así como la presencia de factores que aumentan o disminuyen el riesgo de desarrollo del evento y puntuación de la escala APACHE II.

6.8 Seguimiento de las cohortes.

Los pacientes en las cohortes fueron seguidos cada 7 días hasta completar un seguimiento total de 90 días a partir de la fecha de reclutamiento. Como el periodo de incubación de las infecciones respiratorias bajas, incluida la neumonía varía desde unas pocas horas a tres o cuatro días, este tiempo de seguimiento permitió identificar los casos de la enfermedad durante los meses de la investigación.

El desenlace fue identificado en primera medida mediante la revisión de la historia clínica y demás registros de la atención en salud de cada uno de los individuos incluidos en las dos cohortes. En caso de que los sujetos de la cohorte fueran dados de alta de la institución de salud, mediante la información de contacto (personal y de un pariente cercano) recolectada durante el reclutamiento, se contactó telefónicamente y se solicitó información relacionada a morbilidad diferente a 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. Si existía evidencia compatible con uno de los eventos desenlaces y el sujeto no ha sido diagnosticado en una institución de salud o por un médico particular, se realizó visita domiciliaria por parte de un profesional de Enfermería a fin de recolectar mayor información y configurarlo como desenlace o no.

6.8.1 Censuras.

En el seguimiento de las cohortes, fueron consideradas las siguientes censuras a la derecha:

- Suspensión de la nutrición por gastrostomía por un periodo mayor a 48 horas.
- Muerte.
- Pérdida en el seguimiento.
- Terminación del periodo de seguimiento de los sujetos del estudio.

6.9 Plan de tabulación y análisis.

6.9.1 Tabulación de la información.

La tabulación de la información se realizó en una base de datos creada para tal fin en el programa EpiInfo™ 3.5.3 (Centers for Disease Control and Prevention). Dicha base de datos y su registro fue manejada exclusivamente por el investigador principal del estudio, quien ingresó la información recolectada durante el seguimiento de los pacientes en la misma para posteriormente exportar la información en un formato compatible para el procesamiento de los datos.

6.9.2 Análisis estadístico.

Para la descripción de las características individuales de los sujetos de cada una de las cohortes y de las variables en general se utilizaron medidas de tendencia central (promedios) y de dispersión (desviación estándar) en variables cuantitativas, previa comprobación de la normalidad en su distribución con una prueba de Shapiro - Wilk; en caso de no comprobarse tal supuesto, se describieron mediante mediana y 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 que aparecen signos y síntomas de infecciones respiratorias bajas o hasta la censura fueron tomados como la variable tiempo. El comportamiento del riesgo en función del tiempo fue modelado mediante análisis de supervivencia de Kaplan Meier, estratificado por cada una de las cohortes. Prueba de rangos logarítmicos y de Wilcoxon se utilizaron para encontrar 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 (con intervalos de confianza del 95%) en una estimación cruda y un análisis multivariado con modelo de Riesgos Proporcionales de Cox no condicionado con censuras a la derecha, ajustado por covariables o por las variables descritas en la literatura como modificadoras del efecto. Las variables regresoras fueron seleccionadas mediante técnica de *stepwise* con una probabilidad de entrada de 10% y de salida de 15%.

La especificación de este modelo de asociación modelo fue puesta a prueba mediante métodos de reestimación por link test. Para la evaluación del supuesto de riesgos proporcionales fueron utilizados métodos gráficos como los de *log - log plots* ($-\ln[-\text{función de supervivencia}]$ versus $\ln t$) en búsqueda de curvas paralelas y residuales de *Schoenfeld* para la evaluación global y por cada una de las variables incluidas dentro del modelo (buscando ausencia de pendiente en los gráficos). Para la evaluación del ajuste del modelo fueron graficados los residuales de Cox - Snell versus la función de riesgos acumulados. La forma funcional de las variables del modelo fue evaluada mediante los residuales *Martingale*.

Debido al sistema de selección de los no expuestos (reclutados del mismo servicio que originó los expuestos), se consideró necesario probar la independencia de las observaciones de ambas cohortes mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox con fragilidad compartida asumiendo de manera anticipada una distribución teórica gamma con media 1 y varianza θ .

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*).

7. Control de sesgos y confusión

7.1 Sesgos de selección.

Los sujetos no expuestos fueron seleccionados del mismo servicio que originó al expuesto, garantizando que pertenecieran a la misma base poblacional y tuvieran la misma probabilidad de desarrollar el evento y de ser identificado el desenlace.

Las pérdidas en el seguimiento máximas se estimaron en un 10% en cada una de las cohortes, ajustándose respectivamente el tamaño muestral. Se contemplaba el análisis de los sujetos con pérdidas al seguimiento y retiro del estudio a fin de determinar si las causas del mismo se relacionaron a la exposición o al desenlace; ésta situación como veremos posteriormente no se presentó. Si las pérdidas superaban el 10%, se realizaría análisis de sensibilidad con los resultados finales.

7.2 Sesgos de medición.

Los instrumentos de recolección de variables de la investigación fueron puestos a prueba en una muestra de pacientes que cumplían con los criterios de selección del estudio, identificándose dificultades y ambigüedades en los mismos, siendo corregidos para una versión definitiva. Una monitora contratada para la investigación (auxiliar de enfermería con experiencia en recolección de datos en estudios biomédicos) fue la encargada de recolectar la información según los métodos y técnicas establecidos en el protocolo. Un entrenamiento previo a la fase operativa del proyecto respecto a el reclutamiento de los pacientes y medición de las variables fue realizado a fin de estandarizar estas actividades y evitar confusión y subjetividad por parte de la persona encargada de la recolección de la información; tal actividad se complementó con acompañamiento por parte del investigador principal durante las dos primeras semanas de reclutamiento de

pacientes y medición de las variables por a fin de corregir posibles fallas. Durante la fase de recolección de información, fue realizado control de calidad a la misma por el investigador de manera semanal, solicitándole a la auxiliar de enfermería el ajuste de las inconsistencias encontradas. No fue posible hacer cegamiento durante la medición de las variables dado que la presencia de nutrición por gastrostomía era evidente durante la entrevista y revisión de historia clínica.

7.3 Confusión.

Durante la descripción de las características individuales de los sujetos de cada una de las cohortes de estudio se identificaron diferencias, las cuales, junto con los factores establecidos en la literatura que modifican el riesgo de desarrollar el evento, fueron incluidas en el modelo de análisis multivariado de Riesgos Proporcionales de Cox descrito en el análisis estadístico. Este modelo de asociación fue sometido a prueba de sus respectivos supuestos.

8.Aspectos éticos de la investigación

La investigación aquí planteada por su característica observacional sin intervención alguna fue catalogada como de riesgo mínimo. Para su ejecución se contempló la declaración de Helsinki, en la cual se determinan las recomendaciones para guiar las investigaciones en seres humanos, teniendo en cuenta sus principios básicos, respetando siempre la integridad de los usuarios y sus familia, siendo oportunamente informados sobre los objetivos del estudio e indicándoles que pueden participar o abstenerse de hacerlo en el momento que lo deseen.

Así mismo se siguió los principios definidos en la Resolución 2378 de 2008, por la cual se adoptan las Buenas Prácticas Clínicas para las instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos.

Los principios éticos fueron garantizados de la siguiente manera:

8.1 Autonomía.

Se basa en el fundamento de que el individuo tiene la capacidad de darse a sí mismo su actuar como persona, determinando su propia norma. En forma autónoma tiene la libertad de elegir aplicando su propio razonamiento y de acuerdo con el análisis de los aspectos positivos y negativos de una opción, determinar cuál será su conducta frente a ésta. La participación de los sujetos dentro de la investigación se hizo de manera autónoma, garantizando las condiciones para que la escogencia se lleve a cabo: intencionalidad, conocimiento y ausencia de control externo y coerción.

La firma del consentimiento informado (por el sujeto o por un tutor) y la explicación de la justificación, los objetivos, y beneficios de la investigación garantizaron la autonomía de la decisión del sujeto de participar en el estudio.

8.2 Beneficencia.

La investigación no implicó intervención alguna por lo que fue catalogada como de riesgo mínimo y no infringía directa o indirectamente daño de manera deliberada a los participantes. Los riesgos de la investigación fueron razonablemente inferiores frente a los beneficios previstos; se aseguró un diseño metodológico acertado que permite salvaguardar el bienestar de los sujetos que participan en la misma y obtener un máximo de beneficio.

Los sujetos fueron seguidos por un periodo de 90 días a partir de la firma del consentimiento informado. Los datos de identificación personal de cada uno de los sujetos de la investigación resultaban necesarios para el seguimiento hospitalario y domiciliario durante la conducción del estudio. Tal información fue mantenida bajo estricta reserva en archivadores cerrados bajo llave cuyo único acceso lo tuvo el investigador principal y los colaboradores, a fin de mantener la privacidad y confidencialidad de la información de los participantes.

8.3 Justicia.

La selección de los sujetos se realizó de manera equitativa, y la distribución de los riesgos (mínimos) y los beneficios de la investigación se distribuyeron de la misma manera. No correspondieron a criterios de selección algunos diferentes a los clínicamente relevantes.

La investigación fue aprobada para su realización por el comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia en el mes de febrero de 2011 y por los comités de ética del Hospital Universitario Clínica San Rafael y de la Clínica Nuestra Señora de la Paz en enero y febrero del mismo año respectivamente.

9. Resultados

9.1 Características de los sujetos incluidos en el estudio.

Un total de 128 sujetos fueron incluidos en el estudio y seguidos por un tiempo de 90 días, 64 en la cohorte de expuestos y la misma cantidad en la de no expuestos para una relación expuestos/no expuestos de 1:1. No fue posible reclutar a las 66 personas que inicialmente se habían estimado en cada una de las cohortes debido a problemas administrativos que llevaron a que en una de las instituciones de salud donde se realizaba el estudio (Hospital Universitario Clínica San Rafael) se dejaran de hacer gastrostomías.

La tabla 9-1 describe las características de los sujetos incluidos en cada uno de las cohortes así como las diferencias y las similitudes estadísticas entre los mismos.

No fueron encontradas diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes reclutados en la cohorte de expuestos y no expuestos respecto a la edad y al sexo. En relación a las comorbilidades que presentaban dichos pacientes al ingreso al estudio, la diabetes mellitus tipo II y el cáncer fueron más frecuentes entre los sujetos no expuestos comparados con aquellos con gastrostomía, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas; sin embargo, sí se encontraron diferencias de éste tipo en la frecuencia en que se presenta la parálisis, la postración y la traqueostomía en éstos dos grupos, siendo más frecuente entre los expuestos.

La frecuencia en que se presenta el hábito de fumar y la cantidad de cigarrillos que consumían los fumadores en promedio durante los últimos dos años anteriores al ingreso hospitalario de los pacientes fueron similares en ambos grupos sin encontrarse diferencias significativas entre tales variables.

En la medición basal del estado general de salud de los individuos incluidos en las cohortes, el nivel de consciencia fue inferior entre los sujetos con gastrostomía comparados con aquellos no expuestos ($p=0.0001$), pero no fueron encontradas diferencias entre ambos grupos respecto a la gravedad de la enfermedad medida al reclutamiento del paciente con la escala APACHE II, así como en la presencia de enfermedades crónicas.

El uso de antibióticos en los 90 días anteriores al ingreso al estudio fue significativamente superior entre los sujetos en quienes se realizó gastrostomía comparado con aquellos no expuestos a dicho procedimiento. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto al uso de antibióticos durante el seguimiento, así como tampoco en el de corticoesteroides y de gastroprotectores (antagonistas H2, inhibidores de la bomba de protones, prostaglandinas y sucralfato) durante el seguimiento hospitalario.

Tabla 9-1: Características de los sujetos incluidos en el estudio.

Característica	Cohorte		Valor p
	Expuestos (n=64)	No expuestos (n=64)	
<i>Características personales</i>			
Promedio edad (años)*	61.7	60	0.74
(IC 95%)	(57.4 -66.1)	(55.5 -64.4)	
Rango	24 - 91	20 - 89	
Mediana	66.5	64.5	
Rango intercuartílico	24.5	29	
Sexo			0.051
%Hombres	58.4%	41.5%	
<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>Tipo de cáncer***</i>			
Estómago	33.4	14.3	
Colon y recto	16.6	14.3	
Laringe	33.3	0	
Tiroides	16.4	0	
Sangre y sistema linfático	0	42.9	
Cuello uterino	0	14.3	
Mama/seno	0	14.2	

Característica	Cohorte		Valor p
	Expuestos (n=64)	No expuestos (n=64)	
<i>Hábito de fumar**</i>			
%Si	37.5	28.1	0.25
Promedio de cigarrillos-día†*	8.5	7.3	0.72
Mediana	6.5	5	
Rango intercuartílico	6	7	
Estado general de salud			
Nivel de consciencia			
Promedio escala de glasgow‡*	11.4	13.4	0.0001
(IC 95%)	10.8-12.0	13.1-13.8	
Mediana	12	14	
Rango intercuartílico	3	1	
Gravedad de la enfermedad			
Promedio puntaje APACHE II ‡*	14.6	13.4	0.34
(IC 95)	12.8-16.3	11.8-15.0	
Mediana	13	12.5	
Rango intercuartílico	8.5	10.5	
Presencia de enfermedades crónicas ‡			
% Si	20.3	31.2	0.15
<i>Uso de medicamentos (% Si)</i>			
Uso de antibióticos en los 90 días anteriores al reclutamiento	37.5	20.3	0.032
Uso de antibióticos durante el seguimiento	54.6	62.5	0.36
Uso de corticoesteroides durante el seguimiento	12.5	6.25	0.22
Uso de medicamentos gastroprotectores durante el seguimiento	79.6	67.18	0.10

*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 al reclutamiento del paciente al estudio.

9.2 Ocurrencia del evento.

El 62.5% de los expuestos y el 32.8% de los no expuestos presentaron durante un tiempo de seguimiento de 90 días infecciones respiratorias bajas, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (p=0.0008).

En los pacientes con gastrostomía, las infecciones respiratorias bajas más frecuentes correspondieron a las neumonías y a las traqueobronquitis con el 40% en cada caso respectivamente, seguidos en un tercer lugar por las bronquitis en un 12.5% y en cuarto y último lugar, las traqueítis con el 7.5% del total de infecciones. En el grupo de no expuestos, las neumonías ocuparon el primer lugar con el 38% del total de infecciones, seguido por las bronquitis y las traqueobronquitis con el 33,3% y el 28.5% respectivamente; en éste último grupo no se observaron traqueítis. No fueron encontradas diferencias estadísticamente significativas respecto a la frecuencia en que se presentan estos tipos de infecciones respiratorias entre las cohortes del estudio (ver tabla 9-2).

Tabla 9-2: Ocurrencia de infecciones respiratorias bajas según exposición agastrostomía.

Característica	Cohorte		p*
	Expuestos (n=64)	No expuestos (n=64)	
Infecciones respiratorias bajas			
No. Si (%)	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 X 1000 pacientes-día)	13.41	4.67	0.0000

*Diferencia calculada por prueba Z de diferencia de proporciones.

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

La densidad de incidencia de infecciones respiratorias bajas en pacientes con gastrostomía fue de 13.4 casos X 1000 pacientes - día (IC 95%: 9.84 – 18.29) comparado con la cohorte de no expuestos donde fue de 4.65 casos X 1000 pacientes - día (IC 95%: 3.03 – 7.14) lo que representa tasas mucho más altas de la ocurrencia de la enfermedad entre los expuestos que entre los pacientes hospitalizados sin gastrostomía (p=0,0000).

Las censuras fueron más frecuentes entre el grupo de no expuestos, ésto debido a una frecuencia menor de infecciones respiratorias bajas; así mismo las muertes durante el seguimiento fueron más frecuentes en éste mismo grupo aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la proporción de muertes durante el seguimiento observado entre expuestos y no expuestos ($p=0.11$). En un sujeto de la cohorte de pacientes con gastrostomía se consideró como censura puesto que se le inició vía oral y se suspendió la exposición.

9.3 Comparación de las curvas de supervivencia.

Las infecciones respiratorias bajas ocurrieron de manera más temprana en el grupo de pacientes expuestos comparado con el de no expuestos. En el primer grupo, tales infecciones ocurrieron a partir del día 4 posterior a la realización de la gastrostomía y en el grupo de no expuestos, el primero de tales eventos ocurrió al día 8 de reclutamiento. En la tabla 9-3 se registran las funciones de supervivencia, así como los intervalos de confianza del 95% de las mismas para cada una de las cohortes en cada uno de los tiempos de seguimiento en que se presentaron infecciones respiratorias bajas.

Tabla 9-3: Comparación de la función de supervivencia entre la cohorte de expuestos y no expuestos.

Día	Cohorte											
	Expuestos						No expuestos					
	nj	dj	c	F*	IC 95%		nj	dj	c	F*	IC 95%	
LI					LS	LI					LS	
4	64	1	0	0.98	0.89	0.99	64	0	0	1	-	-
5	63	1	0	0.96	0.88	0.99	64	0	0	1	-	-
8	52	0	0	0.96	0.88	0.99	64	1	0	0.98	0.89	0.99
9	62	1	0	0.95	0.86	0.98	63	0	0	0.98	0.89	0.99
10	61	2	0	0.92	0.82	0.96	63	0	0	0.98	0.89	0.99
11	59	2	1	0.89	0.78	0.94	63	1	0	0.96	0.88	0.99
12	56	2	0	0.85	0.74	0.92	62	0	0	0.96	0.88	0.99
13	54	1	0	0.84	0.72	0.91	62	0	0	0.96	0.88	0.99
14	53	2	0	0.81	0.69	0.88	62	1	1	0.95	0.86	0.98
15	51	2	0	0.77	0.65	0.86	60	0	0	0.95	0.86	0.98
16	49	0	0	0.77	0.65	0.86	60	1	0	0.93	0.84	0.97
17	49	2	1	0.74	0.62	0.83	59	0	1	0.93	0.84	0.97

Día	Cohorte											
	Expuestos						No expuestos					
	nj	dj	c	F*	IC 95%		nj	dj	c	F*	IC 95%	
LI					LS	LI					LS	
19	46	2	0	0.71	0.58	0.80	58	0	0	0.93	0.84	0.97
20	44	3	0	0.66	0.53	0.76	58	2	0	0.90	0.80	0.95
22	41	0	0	0.66	0.53	0.76	56	0	1	0.90	0.80	0.95
23	41	0	1	0.66	0.53	0.76	55	0	0	0.90	0.80	0.95
25	40	1	0	0.64	0.51	0.75	55	1	0	0.88	0.78	0.94
26	39	1	0	0.63	0.50	0.73	54	0	0	0.88	0.78	0.94
27	38	1	0	0.61	0.48	0.72	54	0	0	0.88	0.78	0.94
29	37	1	0	0.59	0.46	0.70	54	0	0	0.88	0.78	0.94
30	36	1	0	0.58	0.45	0.69	54	0	0	0.88	0.78	0.94
31	35	1	0	0.56	0.43	0.67	54	0	0	0.88	0.78	0.94
33	34	0	0	0.56	0.43	0.67	54	0	1	0.88	0.78	0.94
35	34	0	0	0.56	0.43	0.67	53	1	0	0.87	0.75	0.93
36	34	2	0	0.53	0.40	0.64	52	0	0	0.87	0.75	0.93
37	32	0	0	0.53	0.40	0.64	52	0	1	0.87	0.75	0.93
40	32	1	0	0.51	0.38	0.63	51	0	0	0.87	0.75	0.93
41	31	1	1	0.49	0.36	0.61	51	0	1	0.87	0.75	0.93
42	29	2	0	0.46	0.33	0.58	50	0	0	0.87	0.75	0.93
43	27	0	0	0.46	0.33	0.58	50	0	1	0.87	0.75	0.93
44	27	2	0	0.43	0.30	0.55	59	0	0	0.87	0.75	0.93
51	25	1	0	0.41	0.28	0.53	49	0	1	0.87	0.75	0.93
55	24	1	0	0.39	0.27	0.51	48	0	0	0.87	0.75	0.93
56	23	1	0	0.37	0.25	0.49	48	0	0	0.87	0.75	0.93
58	22	0	0	0.37	0.25	0.49	48	1	0	0.85	0.73	0.92
61	22	0	0	0.37	0.25	0.49	47	1	0	0.83	0.71	0.90
70	22	0	0	0.37	0.25	0.49	46	2	0	0.79	0.67	0.88
71	22	0	0	0.37	0.25	0.49	44	1	0	0.78	0.65	0.86
72	22	0	0	0.37	0.25	0.49	43	1	0	0.76	0.63	0.85
73	22	0	0	0.37	0.25	0.49	42	1	0	0.74	0.61	0.83
74	22	1	0	0.36	0.24	0.48	41	0	0	0.74	0.61	0.83
76	21	0	0	0.36	0.24	0.48	41	1	0	0.72	0.59	0.82
78	21	0	0	0.36	0.24	0.48	40	1	0	0.70	0.57	0.80
80	21	0	0	0.36	0.24	0.48	39	2	0	0.67	0.53	0.77
81	21	1	0	0.34	0.22	0.46	37	0	0	0.67	0.53	0.77
82	20	0	0	0.34	0.22	0.46	37	2	0	0.63	0.49	0.74
87	20	0	2	0.34	0.22	0.46	35	0	0	0.63	0.49	0.74
88	18	0	1	0.34	0.22	0.46	35	0	0	0.63	0.49	0.74
89	17	0	0	0.34	0.22	0.46	35	1	1	0.63	0.49	0.74
90	17	0	17	0.34	0.22	0.46	34	34	34	0.63	0.49	0.74

Día	Cohorte											
	Expuestos					No expuestos						
	nj	dj	c	F*	IC 95%		nj	dj	c	F*	IC 95%	
					LI	LS					LI	LS

* Calculada por el método de Kaplan – Meier.

nj: número de individuos.

dj: número de fallas.

c: censuras.

F: función de supervivencia.

LI: límite inferior de la función de supervivencia.

LS: Límite superior de la función de supervivencia.

A fin de facilitar el análisis de las funciones de supervivencia, fueron seleccionados intervalos de 10 días a partir de día 4 de seguimiento en donde se presentó el primer episodio de infección respiratoria baja en la cohorte de no expuestos (Ver tabla 9-4).

Tabla 9-4: Comparación de la función de supervivencia entre la cohorte de expuestos y 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

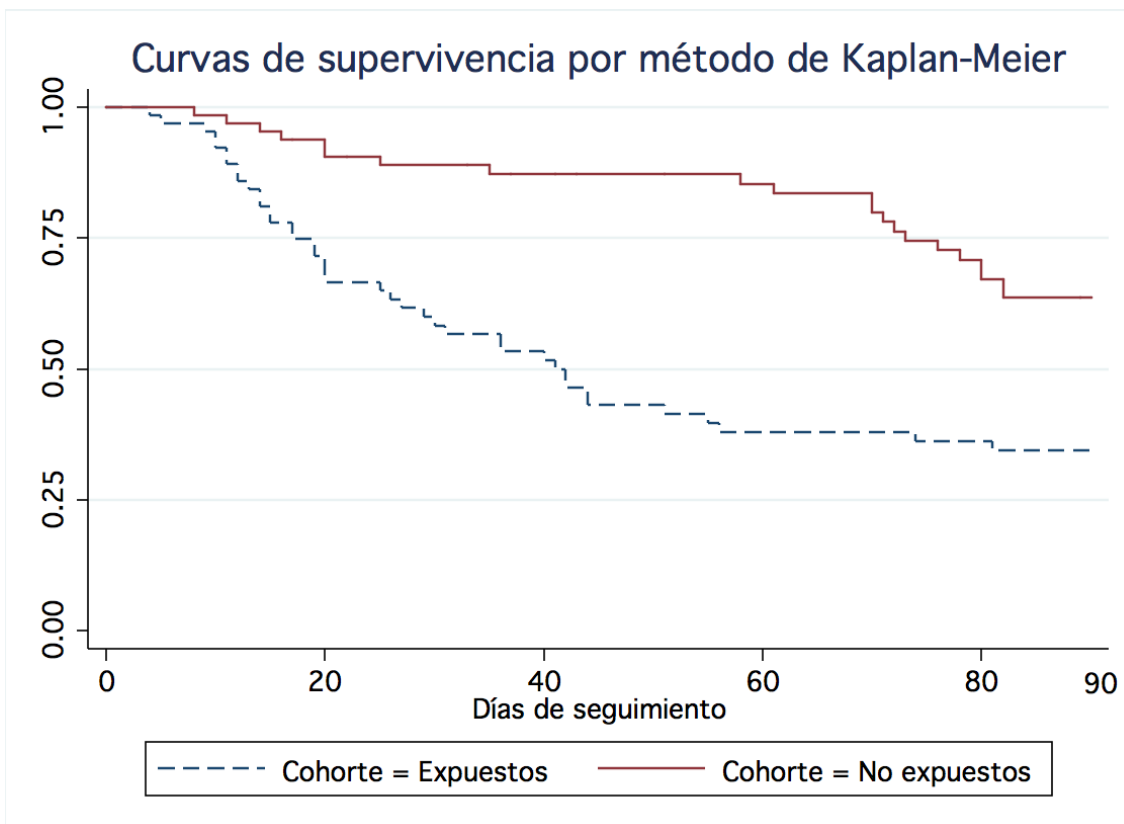
*Calculada por el método de Kaplan – Meier.

Las funciones de supervivencia fueron significativamente inferiores en casi todos los días a excepción de los primeros 10 días de seguimiento en la cohorte de expuestos a la gastrostomía comparado con aquellos no expuestos a tal procedimiento. Al día 45 de seguimiento la probabilidad de no presentar algún tipo de infección respiratoria baja en el grupo de pacientes con gastrostomía era del 43.0% comparado con los no expuestos en donde tal probabilidad era del 81.7% y al día 90, estas probabilidades se redujeron al 34.4% y al 63.5% en cada uno de los grupos respectivamente.

Esta tendencia anteriormente descrita se ve reflejada en un gráfico de curvas de supervivencias de Kaplan – Meier (ver figura9-5). Como anteriormente se había anotado, la función de supervivencia fue significativamente inferior en la mayoría de los días de seguimiento en la cohorte de expuestos comparado con la de no expuestos.

Las curvas de supervivencia fueron estadísticamente diferentes al ser puesta a prueba una hipótesis de igualdad de las mismas mediante el método de rangos logarítmicos (χ^2 : 15.88; $p=0.0001$) y de Wilcoxon ($p= 0.0000$).

Figura 9-1. Comparación de curvas de supervivencia por método de Kaplan – Meier [9].



9.4 Asociación entre la nutrición enteral por gastrostomía y el desarrollo de infecciones respiratorias bajas.

Fue construido un modelo de riesgos proporcionales de Cox a fin de evaluar la asociación entre la exposición a la nutrición enteral por gastrostomía y el desarrollo de infecciones respiratorias bajas en adultos sin ventilación mecánica.

La tabla 9-5 reporta el HR crudo de tal asociación. El riesgo de desarrollo de infecciones respiratorias bajas fue significativamente superior en el grupo de expuestos comparado con el de no expuestos. La presencia de nutrición enteral por gastrostomía aumenta el riesgo de desarrollo de infecciones respiratorias bajas en un 180% (con un intervalo de confianza del 95% entre 64% y 377%), siendo estos resultados estadísticamente significativos. De éste modo, la nutrición por gastrostomía representa un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones respiratorias bajas en adultos sin ventilación mecánica.

Tabla 9-5: Hazard ratio crudo para la exposición a la nutrición enteral por gastrostomía y el desarrollo de infecciones respiratorias bajas en adultos sin ventilación mecánica.

Predictor	HR*	Error Std.	z	IC 95%		p
				LI	LS	
Nutrición enteral por gastrostomía						
No	1	-	-	Referencia		-
Si	2.80	0.760	3.80	1.64	4.77	0.0001
Log likelihood= -265.98356; LR Chi2 (1) = 16.32; Prob > chi2 = 0.0001						
*Calculado mediante modelo de riesgos proporcionales de Cox.						

A fin de controlar la posible modificación del efecto por la presencia de variables de confusión e interacción, fue construido un modelo de riesgos proporcionales de Cox multivariado. Utilizando la técnica de *stepwise* con una probabilidad de entrada del 10% y de salida del 15% fueron incluidas dentro del modelo las variables reportadas por la literatura como modificadoras del efecto y se probó la interacción entre ellas.

Fueron creadas variables secundarias producto de la interacción entre variables primarias y adicionadas al modelo (glasgow*apache, edad*glasgow, gastrostomia*traqueostomia y edad*apache). La tabla 9-6 reporta el *Hazard Ratio* sobre la asociación entre la nutrición por gastrostomía y el desarrollo de infecciones

respiratorias bajas en adultos no ventilados, ajustado por variables de confusión e interacción.

Tabla 9-6: Hazard ratio ajustado para la exposición a la nutrición enteral por gastrostomía y el desarrollo de infecciones respiratorias bajas en adultos sin ventilación mecánica.*

Predictor	HR**	Error Std.	z	IC 95%		p
				LI	LS	
Nutrición enteral por gastrostomía						
No	1	-	-	Referencia		-
Si	4.06	1.51	3.77	1.95	8.42	0.0000
Log likelihood=; -257.04886 LR chi2 (8) = 34.10; Prob > chi2 = 0.0000						
* Ajustado por edad, sexo, presencia de cáncer y traqueostomía e interacciones de edad*glasgow, edad*apache y traqueostomia*gastrostomia.						
**Calculado mediante modelo de riesgos proporcionales de Cox.						

El riesgo de desarrollo de infecciones respiratorias bajas continuó siendo significativamente superior en los pacientes con gastrostomía comparado con aquellos no expuestos aún después de ajustarse tal asociación por variables de confusión e interacción, de modo tal que la exposición a tal procedimiento aumenta el riesgo de desarrollo del evento en un 306% (con un intervalo de confianza del 95% entre 95% y 742%), siendo éstos datos estadísticamente significativos.

Tabla 9-7: Coeficiente de las variables incluidas en el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Predictor	HR	Coef.	Error Std.	IC 95%*		p**
				LI	LS	
Gastrostomía***	4.06	1.4018	0.37230	0.67	2.13	0.000
Edad	0.94	-0.0576	0.02290	-0.010	-0.0127	0.012
Sexo†	1.59	0.46628	0.3007	-0.123	1.055	0.121
Cáncer***	0.39	-0.9387	0.60494	-2.124	0.24	0.121
Traqueostomía	5.37	1.6811	0.77768	0.156	3.205	0.031
Edad*apache II	1.00	0.00127	0.00041	0.00045	0.0020	0.002
Edad*glasgow	1.00	0.00273	0.00123	0.00031	0.0051	0.027
Traqueostomía*gastrostomía	0.19	-1.6440	0.84783	-3.3057	0.0177	0.052
Log likelihood= -257.04886; LR chi2(8) = 34.10; Prob > chi2 = 0.0000						

*Intervalos de confianza del 95% para los coeficientes de las variables incluidas en el modelo.

**Valor p para la prueba de significancia de cada coeficiente utilizando estadístico de *Wald*.

***Variables dicotómicas en formato 1=Si, 0= No.

†Variable con valores 1=hombre y 2=mujer.

De éste modo, el modelo final correspondió a:

$$h\left(\frac{t}{x_j}\right) = h_o(t) \exp\left[(1.4018 * \text{Gastrostomía}) + (-0.0576 * \text{edad}) + (0.46628 * \text{sexo}) \right. \\ \left. + (-0.9387 * \text{Cáncer}) + (1.6811 * \text{traqueostomía}) \right. \\ \left. + (0.00127 * \text{EdadxApache II}) + (0.00273 * \text{EdadxGlasgow}) + (-1.6440 * \text{Traqueostomía} \times \text{Gastrostomía}) \right]$$

En el modelo de riesgos proporcionales de Cox crudo y ajustado, la exposición a la nutrición enteral por gastrostomía representa un mayor riesgo para el desarrollo de infecciones respiratorias bajas en adultos sin ventilación mecánica (ver tabla 9-7 para la ampliación de los coeficientes de cada una de las variables incluidas).

9.5 Diagnóstico del modelo y evaluación del supuesto de riesgos proporcionales.

9.5.1 Prueba basada en re-estimación.

Bajo el supuesto de que el modelo esté adecuadamente especificado, incluir una variable nueva al modelo adicionará poco o nulo poder explicatorio al modelo inicial y tal variable será insignificante.

La tabla 9-8 reporta los resultados del *link test* para el modelo final.

Tabla 9-8: Prueba de reestimación del modelo final.

_t	Coef.	Error Std.	IC 95%		p
			LI	LS	
_hat	0.721545	0.287564	0.157928	1.285162	0.012
_hatsq	0.156217	0.133558	-0.105553	0.417987	0.242

Log likelihood=-256.43928; LR chi2(2) = 35.32; Prob > chi2 = 0.0000

No se encontró ningún predictor adicional que fuera estadísticamente significativo. El valor predicho _hat resultó ser estadísticamente significativo (dado que es el valor

predicho a partir del modelo) y la variable `_hatsq` no fue estadísticamente significativo ($p= 0.242$), lo que representa una adecuada especificación del modelo, concluyéndose de este modo que el modelo final contenían las variables adecuadas y no se omitió alguna de importancia.

9.5.2 Métodos gráficos.

Fueron construidos gráficos de log - log comparando el $-\ln[-\ln(\text{función de supervivencia})]$ versus $\ln(t)$ a fin de determinar la no violación del supuesto de riesgos proporcionales.

En las figuras 9-2 y 9-3 se presentan tanto la evaluación global del supuesto de riesgos proporcionales como la evaluación del mismo ajustado por las covariables incluidas dentro del modelo.

La hipótesis nula especifica que los riesgos son proporcionales (gráficamente se ven como curvas paralelas desplazadas una respecto de las otras), contra la alternativa de que al menos uno no lo es. Los resultados muestran que en forma global se cumple este supuesto, así como al ajustarse el gráfico de log-log por las covariable incluidas dentro del modelo.

Gráficamente también se evaluó la no violación del supuesto de riesgos proporcionales comparando separadamente la estimación de la curva de supervivencia de Kaplan-Meier (KM) con la estimada en el modelo de riesgos proporcionales de Cox, encontrándose en cada una de las cohortes que tal supuesto es cumplido al gráficamente encontrar las líneas paralelas entre cada una de las estimaciones (ver figura 9-4).

Figura 9-2. Evaluación global del supuesto de riesgos proporcionales [9].

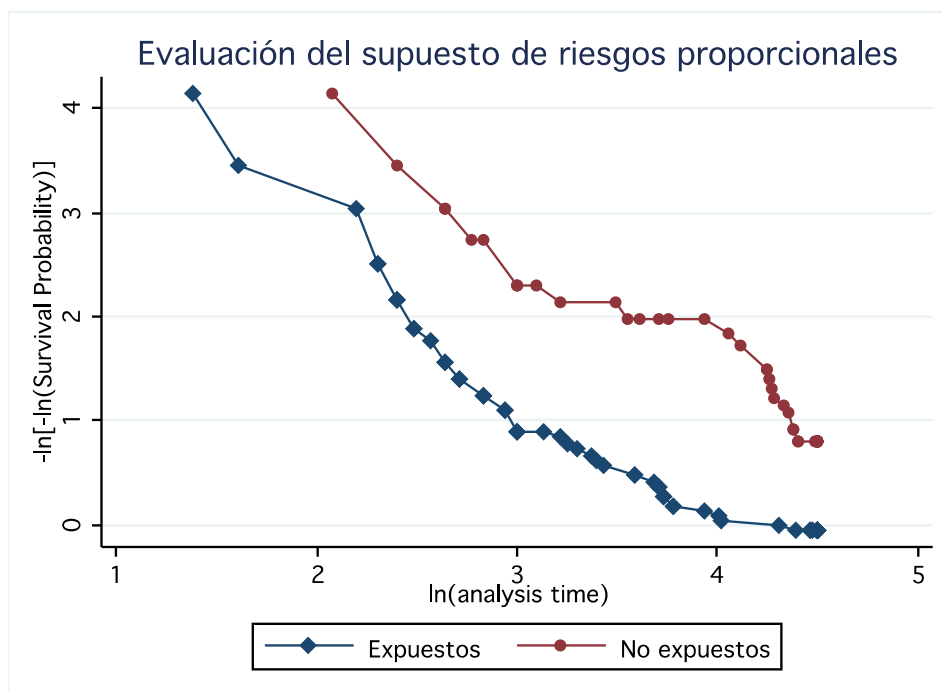


Figura 9-3: Evaluación del supuesto de riesgos proporcionales del modelo ajustado por las variables incluidas dentro del mismo.

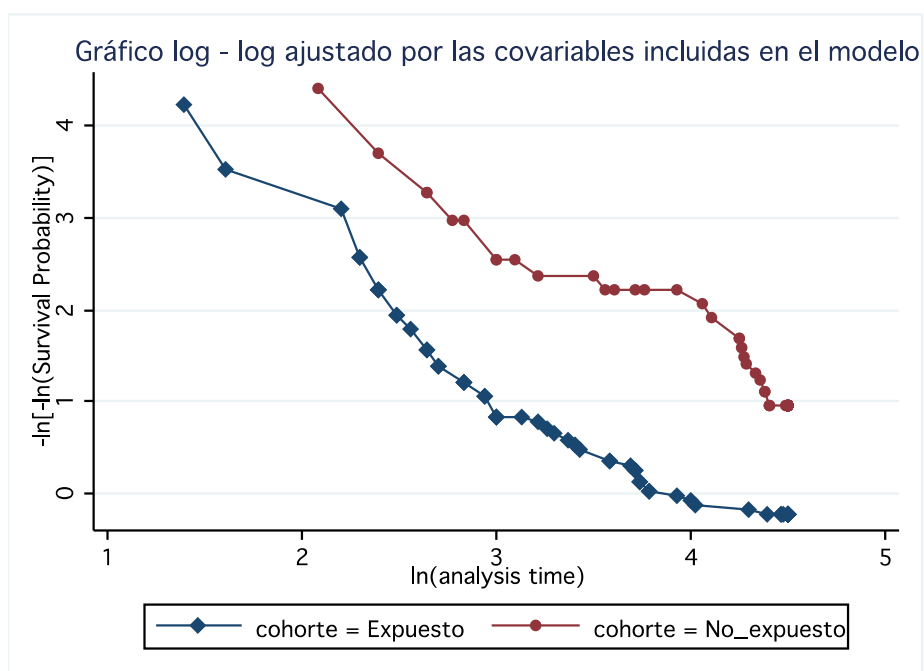
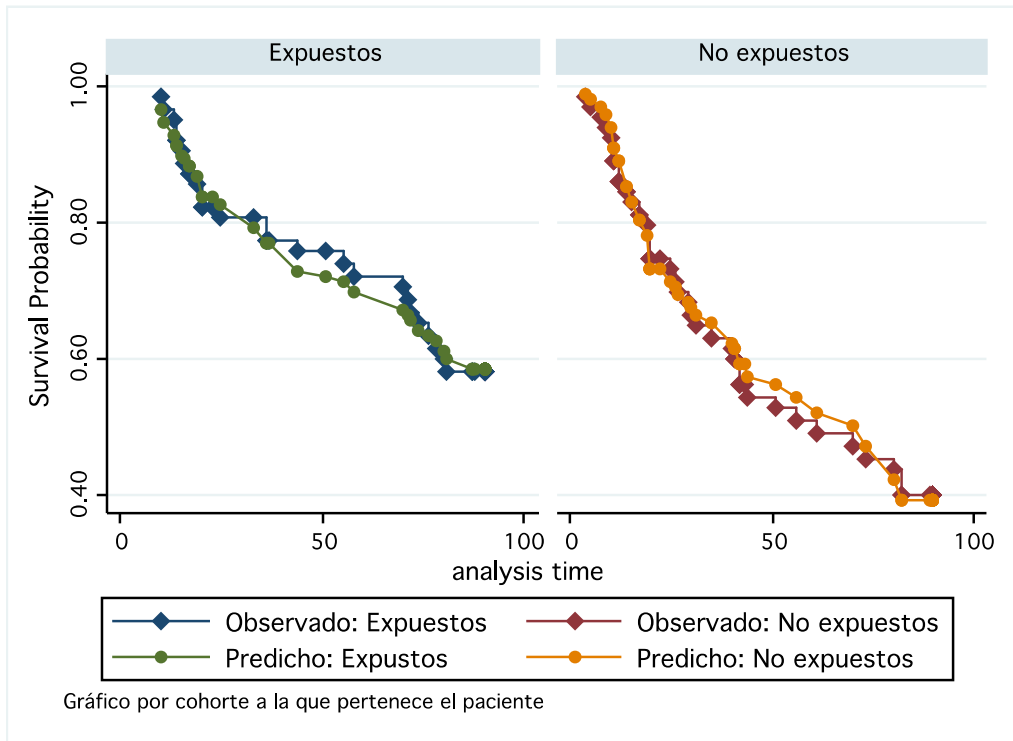


Figura 9-4: Evaluación global del supuesto de riesgos proporcionales por comparación de curva de supervivencia de KM versus estimación del modelo de riesgos proporcionales de Cox [9].

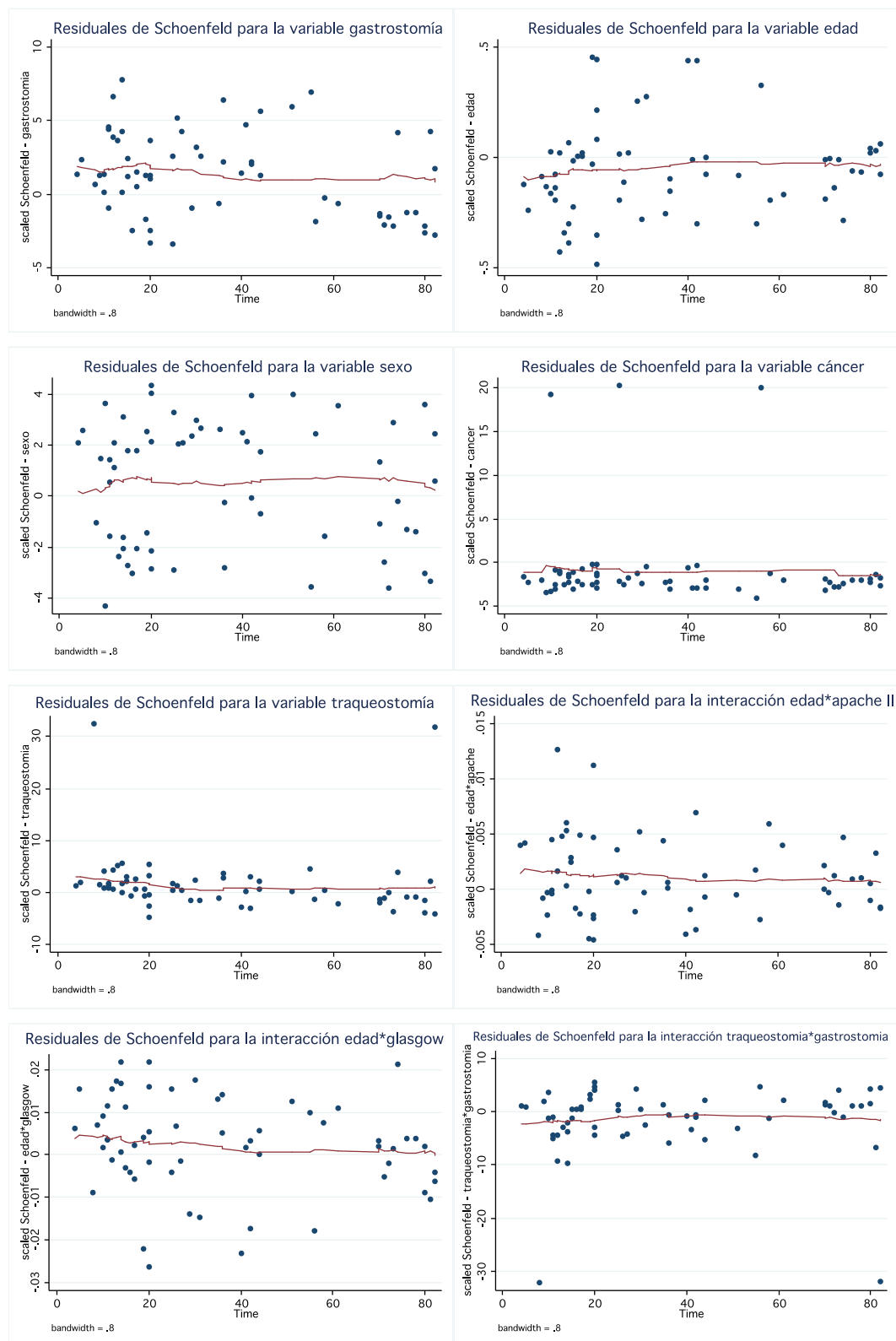


9.5.3 Prueba basada en los residuales de Schoenfeld.

Gráficos de r_{uj} versus t_j ¹ fueron construidos a fin de evaluar el cumplimiento del supuesto de riesgos proporcionales del modelo final construido.

La figura 9-5 reporta los resultados de la evaluación del modelo final con base en el cumplimiento de cada una de las variables incluidas. Bajo la hipótesis nula de riesgos proporcionales se espera que los trazos obtenidos carezcan de pendiente, situación que se evidencia en cada una de las variables incluidas en el modelo de Cox sobre la asociación entre nutrición por gastrostomía y el desarrollo de infecciones respiratorias bajas en adultos sin ventilación mecánica.

¹Corresponden a la diferencia entre el valor de la covariable para cada observación que presentó el evento y el promedio ponderado de los valores de las covariables (ponderados de acuerdo a la forma de *hazard* relativo estimado del modelo de Cox) sobre todos aquellos sujetos en riesgo de fallar cuando el sujeto j falló.

Figura 9-5: Residuales de *Schoenfeld* para las variables incluidas en el modelo final [9].

Una prueba estadística formal a fin de evaluar la hipótesis nula de $q_j = 0$ fue elaborada. En ninguna de las variables incluidas así como en el modelo general fue observada una violación del supuesto de riesgos proporcionales (Ver tabla 9-9).

Tabla 9-9: Prueba de evaluación del supuestos de riesgos proporcionales basado en los residuales de Schoenfeld.

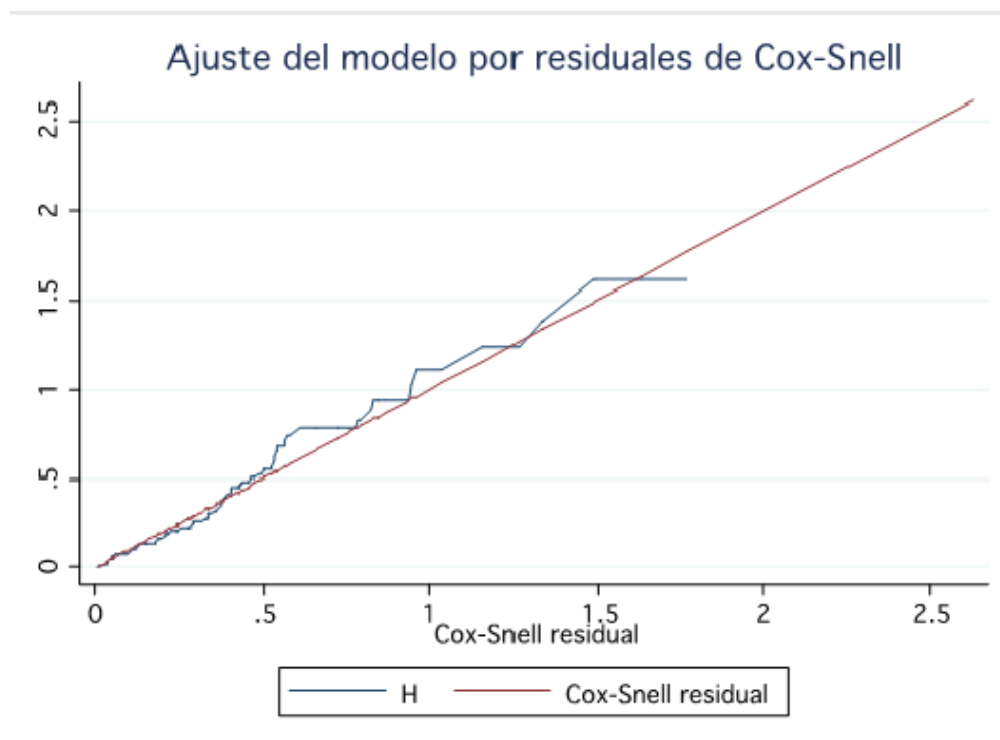
Predictor	rho	Chi2	Df	Prob>Chi2
Gastrostomía	-0.28308	2.24	1	0.1344
Edad	0.09672	0.78	1	0.3782
Sexo	-0.08919	0.54	1	0.4622
Cáncer	-0.08216	0.44	1	0.5069
Traqueostomía	-0.10201	0.64	1	0.4229
Edad*apache II	-0.08867	0.58	1	0.4478
Edad*glasgow	-0.15983	2.16	1	0.1414
Traqueostomía*gastrostomía	0.04508	0.12		0.7257
Test global		12.66	8	0.1240

9.5.4 Ajuste del modelo.

Si el modelo de riesgos proporcionales de Cox está adecuadamente ajustado, la función *hazard* acumulada condicionada al vector de covarianza tiene una distribución exponencial con una tasa de riesgo de 1. Así mismo, si el modelo ajusta las variables de manera adecuada, los residuales de Cox - Snell deben tener una distribución exponencial estándar con una función *hazard* igual a 1 para todos los t y así la función *hazard* acumulada de los residuales de Cox-Snell debe ser una línea recta con 45° de inclinación.

Al comparar la línea dentada con la línea de referencia, podemos considerar que el modelo se ajusta de una manera adecuada. A pesar de que se encuentra alguna variabilidad sobre la línea de 45° esperada, éstas son esperables debido a las fallas que ocurren temprano y a las censuras (ver figura9-6).

Figura 9-6: Residuales de *Cox – Snell* del modelo final de riesgos proporcionales de Cox [9].

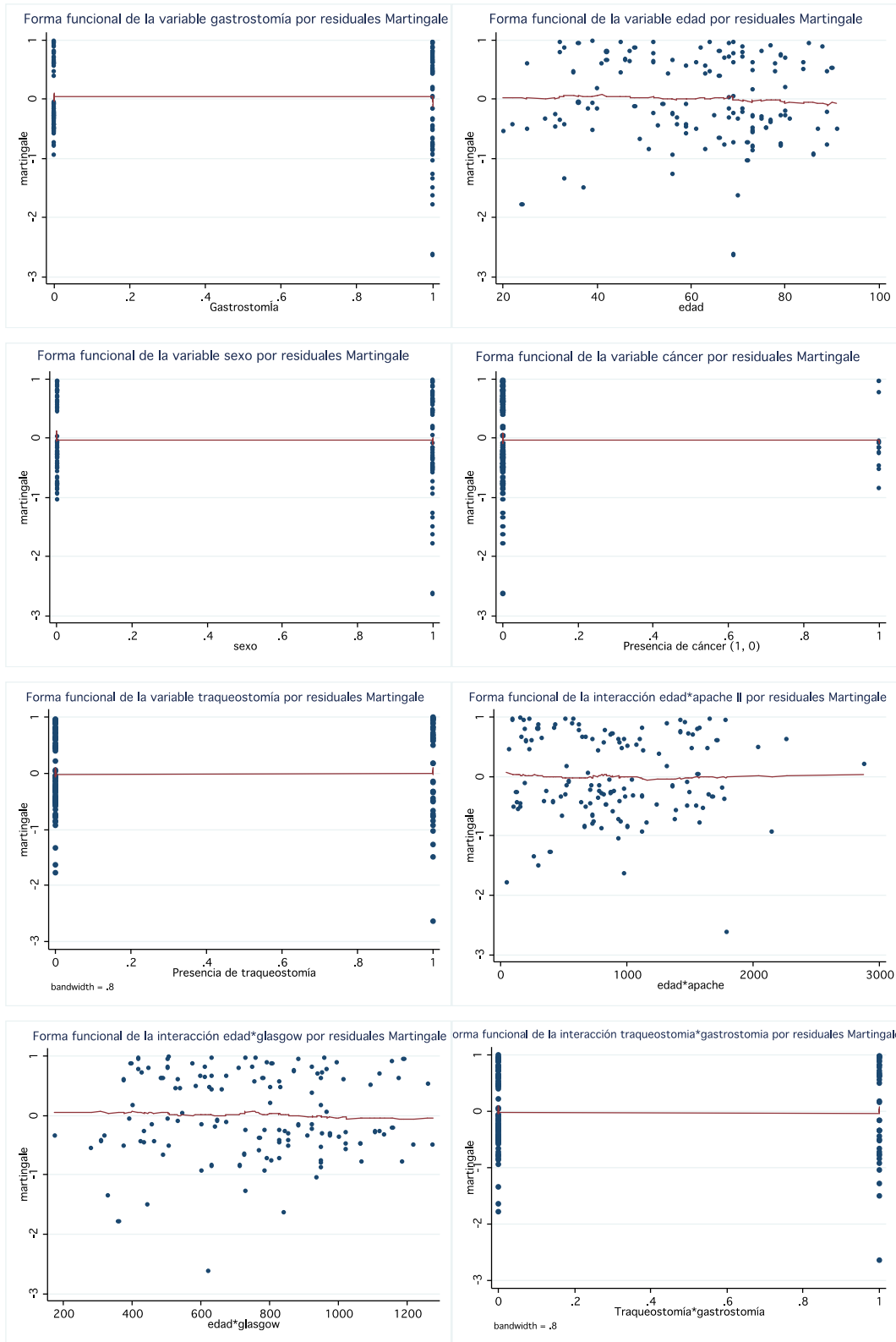


9.5.5 Forma funcional de las variables incluidas en el modelo.

Fueron calculados los residuales de *Martingale* para determinar la forma funcional de cada una de las variables incluidas en el modelo final. El gráfico 8 muestra los resultados para cada una de las covariables.

No se evidenció la necesidad de incluir las variables en formas transformadas, por lo que resulta correcto incluirlas directamente al modelo sin transformación alguna.

Figura 9-7: Forma funcional de las variables incluidas en el modelo según residuales de Martingale [9].



9.6 Poder del estudio.

Dado que no fue posible reclutar a los 66 pacientes en cada una de las cohortes se calculó, basado en los resultados del estudio, el poder para poner a prueba la hipótesis de investigación y encontrar diferencias entre los grupos. Con un coeficiente de la variable de interés (gastrostomía) de 1.401802, una desviación estándar observada de la covariable gastrostomía= 0.3723017, una probabilidad observada de presentar el evento de interés (61 eventos/128 pacientes) de 0.476, un alfa de 0.05 y un tamaño muestral total de 128 sujetos en ambas cohortes, el poder del estudio fue de 0.9919 (99.19%).

A pesar de no lograr alcanzar el tamaño muestral adecuado, el estudio contó con el poder estadístico suficiente para detectar diferencias clínicamente importantes.

9.7 Independencia de las observaciones.

Debido a la selección de los no expuestos del mismo servicio que originó el expuesto, se puso a prueba la independencia de las observaciones mediante un rasgo de fragilidad que aproxima el efecto de pertenecer al mismo servicio y a la misma institución (Modelo de Cox con fragilidad compartida). Asumiendo una distribución teórica gamma con media 1 y varianza θ , se observó un test de verosimilitud con una correlación no significativa ($p=0.62$) para la fragilidad relacionada con el servicio de procedencia de los expuestos y no expuestos. De este modo, se concluye que los métodos estadísticos utilizados son adecuados y los grupos son independientes.

10. Discusión

En este estudio de cohorte prospectiva se encontró que la incidencia de las infecciones respiratorias bajas en adultos no ventilados fue significativamente superior en aquellos que reciben nutrición enteral por gastrostomía comparados con aquellos no expuestos a tal método de soporte nutricional. En el grupo de expuestos, 62.5% de los pacientes presentaron durante los 90 días de seguimiento algún tipo de infección respiratoria baja comparado con el 32.8% de los no expuestos ($p=0.0008$), cifras que son significativamente superiores a las reportadas por otros estudios (12, 19). Los pacientes fueron seguidos por un periodo de 90 días o hasta la presencia del evento o cualquier otro tipo de censura, tiempo de seguimiento que es superior al que convencionalmente se ha utilizado en otras investigaciones (fijado hasta el egreso del paciente de la institución de salud), situación que aumentaría la posibilidad de captar los eventos que se presentaran en los individuos de las cohortes más allá del egreso hospitalaria, lo que explicaría en cierta manera las incidencias superiores reportadas por investigaciones diferentes a las aquí planteadas.

En los pacientes con gastrostomía, las infecciones respiratorias bajas más frecuentes correspondieron a las neumonías y a las traqueobronquitis con el 40% en cada caso respectivamente y en el grupo de no expuestos, las neumonías ocuparon el primer lugar con el 38% del total de infecciones, seguido por las bronquitis con el 33.3%, siendo éstas diferencias no estadísticamente significativas. Aunque no hay estudios diferentes al aquí planteado que describan la incidencia de los diferentes tipos de infecciones respiratorias bajas según la presencia o no de nutrición por gastrostomía, investigaciones realizadas a nivel internacional han reportado frecuencias de neumonía y bronquitis en pacientes con diagnóstico de infecciones respiratorias bajas del 34.5% y 65.5% respectivamente en población hospitalaria (aclarándose que en tales estadísticas se incluyen unidades de

cuidado intensivo) (16), por lo que las frecuencias encontradas de neumonía y bronquitis en nuestro estudio son inferiores en cada una de las cohortes comparado con los reportes internacionales; esta situación es posiblemente atribuida a que se trata de servicios médicos generales y se excluyeron pacientes de UCI's.

La presencia de ésta exposición aumentó el riesgo de desarrollo de infecciones respiratorias bajas en un 180% (HR: 2.8; IC 95%: 1.64 – 4.77; $p=0.0001$) comparado con los no expuestos, asociación que aumentó al ajustarse por variables de confusión e interacción (HR: 4.06; IC 95%: 1.95 – 8.42; $p= 0.0000$). Asociaciones similares han sido descritas en estudios observaciones no longitudinales. Mandariaga et al., (20) reportaron una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de sondas nasogástricas y de gastrostomía con el desarrollo de neumonía en residentes de *nursing home* (OR crudo: 4.8, IC 95% 1.9 - 12.2), así mismo Merchant et al., en un estudio de casos y controles (OR crudo: 75.7, IC 95% 22 - 285) (27); 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. Ensayos clínicos conducidos donde se compararon la incidencia de neumonía en pacientes con gastrostomía comparado con otros tipos de alimentación como la transpilórica, reportan OR de 0.3 (IC 95: 0.1 – 0.7; $p=0.01$) a favor de otros tipos de alimentación diferente a la gastrostomía; los autores explican tales hallazgos a una menor posibilidad de aspiración en éstos tipos de soporte nutricional dado que abordan intestino y no estómago como la gastrostomía (41). Otros ensayos clínicos (42) y algunos estudios observacionales (43) han encontrado un mayor riesgo de desarrollo de neumonía en pacientes con gastrostomía comparado con otros tipos de soporte nutricional enteral.

Las infecciones respiratorias bajas resultan de la invasión microbiana del parénquima pulmonar normalmente estéril por la aspiración de organismos orofaríngeos, por la inhalación de aerosoles que contienen las bacterias o en una menor frecuencia por auto infección de otra parte del cuerpo (25). La mayoría de los casos se deben a micro aspiración de contaminación oro faríngea la cual es generalmente colonizada por patógenos entéricos gram - negativos en pacientes no ventilados o de secreciones gástricas (24). El papel del estómago en el desarrollo de esta clase de eventos puede variar dependiendo de las condiciones en las que se encuentre el paciente y las

intervenciones terapéuticas o profilácticas que reciba. En personas sanas, pocas bacterias que ingresan al estómago pueden sobrevivir a la presencia de un pH gástrico menor de 2; sin embargo, cuando éste incrementa a niveles mayores de 4, los microorganismos son capaces de sobrevivir y multiplicarse en altas cantidades en el estómago (25). Esta condición puede ocurrir en pacientes de edad avanzada, en aclorhidria, en pacientes quienes reciben antiácidos o inhibidores de los receptores de histamina o reciben nutrición enteral (30). Con respecto a éste último factor, la nutrición enteral produce un incremento en los niveles del pH gástrico lo que puede llevar a la colonización gástrica con bacilos Gram negativos (35); adicionalmente el reflujo gástrico y la aspiración pueden ocurrir por volúmenes y presión intragástrica elevados.

Los pacientes tienen indicación de sonda nasogástrica o gastrostomía para facilitar el soporte nutricional y la descompresión del tracto digestivo. En los pacientes con sonda nasogástrica se ha demostrado un incremento en la frecuencia de aspiración de material contenido en la faringe y estómago a vías respiratorias inferiores con un consecuente riesgo de desarrollo de infecciones en dicha localización anatómica. En los individuos con esta clase de dispositivos, en ensayos clínicos con diseño cruzado aleatorizado y con el uso de un coloide de Tecnecio radioactivo administrado directamente en el estómago de los pacientes, se demostró un aumento en aspiración del contenido de contenido estomacal a faringe y tráquea, independiente del calibre de la sonda (34), sin embargo con respecto a la gastrostomía aún no hay conclusiones claras basadas en evidencia sobre tal fenómeno (21, 22). La migración de material gástrico a vías respiratorias (mediado por otros factores) podrían explicar el aumento del riesgo de infecciones respiratorias bajas observado en los expuestos a gastrostomía comparado con los no expuestos. Así mismo, cuerpos extraños como tubos endotraqueales, nasogástricos y de gastrostomía constituyen de igual manera una fuente de colonización y actúan como conductos para la migración física de los agentes patógenos al tracto respiratorio inferior (23) al adherirse a la superficie del tubo a través del tiempo y formar un *biofilm* que las protege de la acción de los medicamentos antimicrobianos o de la respuesta inmunológica del individuo (37).

Siete factores fueron significativos en la relación entre presencia de gastrostomía y desarrollo de infecciones respiratorias bajas: edad, sexo, presencia de cáncer y traqueostomía e interacciones de edad*glasgow, edad*apache y

traqueostomía*gastrostomía. Celis R et al., (26) en un estudio de casos y controles realizado sobre 118 pacientes que desarrollaron neumonía nosocomial en servicios médicos generales y en unidades de cuidado intensivo de un hospital de los Estados Unidos encontraron en un análisis multivariado que la edad mayor a 60 años se asoció significativamente al desarrollo de la enfermedad (OR: 4.6; IC 95%: 2.5 – 8.5); otros autores han encontrado incluso una asociación positiva estadísticamente significativa de una edad mayor 50 años con infecciones respiratorias bajas en pacientes pertenecientes a servicios médicos generales (OR: 4.49; IC 95%: 1.55 – 13.5) (27). El sexo según resultados de otros estudios no parece modificar la asociación entre la exposición estudiada y el desenlace, resultados contradictorios a los aquí encontrados. Respecto a la presencia de malignidades, no existe evidencia alguna que puedan aumentar o disminuir el riesgo de presentar infecciones respiratorias bajas; asociaciones no estadísticamente significativas han sido reportadas entre la presencia de cáncer y los desenlaces estudiados (OR: 1.74; IC 95%: 0.99-2.92) (28).

La presencia de traqueostomía ha mostrado resultados divergentes en diferentes estudios con respecto a su asociación con el desarrollo de infecciones respiratorias bajas. Mandariaga et al., (20) encontraron una asociación con el desarrollo de esta clase de eventos aunque la asociación no fue estadísticamente significativa (OR: 7.0; IC 95%: 0.8 -159), por el contrario M. Merchant et al., en pacientes de servicios médicos generales no UCI's si encontraron una relación estadísticamente significativa (OR crudo de 30.28; IC 95%: 3.55 - 215.3) (27); nuestros resultados sugieren una asociación positiva con el desenlace estudiado (HR: 5.32; IC 95%: 1.16 – 24.6). La inconsciencia fue reportada por G. Kampf et al.,(28) en el análisis de los factores de riesgo para el desarrollo infecciones nosocomiales realizado durante la primera encuesta nacional de prevalencia en Alemania como un factor asociado al desarrollo de infecciones respiratorias bajas (OR ajustado: 2.96; IC 95%: 1.68-4.61), condición que aumenta la posibilidad de microaspiraciones de material gástrico a tracto respiratorio inferior y se relaciona de igual manera a una movilización reducida de secreciones. Merchant et al., encontraron que una puntuación en la escala de Glasgow ≤ 8 en pacientes de servicios médicos no UCI se asoció a significativamente al desarrollo de infecciones respiratorias bajas (OR no ajustado: 10.5; IC 95%: 3.35 – 321) (27).

Por tratarse de un estudio observacional, factores de confusión desconocidos y algunos conocidos no contemplados dentro de la investigación (antecedentes de alcoholismo, posición de la cabecera durante la hospitalización, entre otras) pudieron estar distribuidos de manera desequilibrada entre los pacientes expuestos y no expuestos a la nutrición enteral por gastrostomía, constituyendo una limitación relacionada al diseño metodológico utilizado. Por la naturaleza de la exposición, no resultaba posible hacer un seguimiento cegado a los pacientes incluidos dado que la nutrición por gastrostomía siempre sería evidente en el momento de una entrevista directa, en la revisión de la historia clínica y en seguimiento telefónico de los pacientes al egreso hospitalario puesto que era realizado por la misma persona. Así mismo, al no considerar variables dependientes del tiempo, se pudo incurrir en estimaciones imprecisas al no aproximarse de una manera dinámica a variables que cambian durante la atención en salud y el egreso hospitalario (como el nivel de consciencia medido mediante la escala de Glasgow o la gravedad de la enfermedad medida mediante la escala APACHE II), limitación que al superarse en futuras investigaciones permitirá la construcción de modelos predictivos diferentes al modelo de asociación de interés en la investigación aquí presentada.

Estudios anteriores que se han aproximado a la exposición y desenlace objeto de ésta investigación han utilizado diseños metodológicos de casos y controles y transversales con las limitaciones metodológicas propias de estos diseños (selección de los sujetos de la investigación a partir del desenlace cuestionando el principio de temporalidad, uso de estimadores indirectos del riesgo y posibilidad de incluir sujetos altamente seleccionados que sistemáticamente difieren de los individuos representativos de la exposición). Al partir de la exposición y diseñar un estudio de cohorte prospectiva con análisis de supervivencia, estas limitaciones metodológicas anteriormente descritas en otros diseños de investigación han sido solventadas en parte, generando resultados semejantes a los encontrados en otras investigaciones pero un diseño metodológico más robusto. Analizar la información con un modelo de riesgos proporcionales de Cox permitió aportar a la comprensión de ésta clase de eventos al demostrar que el riesgo varía en función del tiempo de exposición y abordar el problema con ésta metodología no utilizada con anterioridad en este interrogante resulta pertinente.

Los resultados encontrados evidencian que las infecciones respiratorias bajas son eventos frecuentes en pacientes adultos sin ventilación mecánica de servicios médicos

generales y quirúrgicos diferentes a unidades de cuidado intensivo y que la exposición a la nutrición por gastrostomía aumenta sustancialmente el riesgo de desarrollo de esta clase de eventos comparado con la población no expuesta. De manera realista, la eliminación de la nutrición por gastrostomía en pacientes hospitalizados es imposible, pero una mejor comprensión de las complicaciones de éste procedimiento permitirá la escogencia de alternativas terapéuticas que impliquen un menor riesgo ajustado a las necesidades particulares de cada paciente. Así mismo, el control de los factores susceptibles a intervención en los pacientes con este tipo de soporte nutricional y del ambiente que los rodea permitirá la disminución del riesgo de desarrollar infecciones respiratorias bajas. La mayoría de los estudios epidemiológicos y de etiología de las infecciones respiratorias bajas se centran en pacientes con ventilación mecánica debido a su alta incidencia y mortalidad y de manera muy limitada a pacientes de servicios médicos generales no UCI, por lo que la información disponible sobre ésta clase de eventos en esta población específica continúa siendo limitada.

11. Conclusiones

- Existe asociación como factor de riesgo entre la nutrición por gastrostomía y el desarrollo de infecciones respiratorias bajas en adultos sin ventilación mecánica. La presencia de ésta exposición aumentó el riesgo de desarrollo de infecciones respiratorias bajas en un 180% (HR: 2.8; IC 95%: 1.64 – 4.77; $p=0.0001$) comparado con los no expuestos, asociación que aumentó al ajustarse por variables de confusión e interacción (HR: 4.06; IC 95%: 1.95 – 8.42; $p= 0.0000$).
- Analizar la información con un modelo de riesgos proporcionales de Cox permitió evidenciar que el riesgo varía en función del tiempo de exposición y abordar el problema con ésta metodología no utilizada con anterioridad en este interrogante y de manera escasa en investigaciones sobre infecciones intrahospitalarias resultó pertinente.
- La información existente sobre la dinámica de ocurrencia de infecciones respiratorias bajas y sus factores asociados en pacientes sin ventilación mecánica pertenecientes a servicios médicos generales no UCI's continua siendo limitada a pesar de ser eventos con una frecuencia importante en dicha población.

A.Anexo: Operacionalización de variables.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DIMENSIONES	INDICADORES	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA	INDICE	VALOR
Características Individuales	Características que describen a cada uno de los sujetos incluidos en el estudio.	Datos biológicos	Edad	Razón	Años	Edad cumplida en años	Número de Años
			Sexo	Nominal	Masculino Femenino	Sexo	1 0
Características de la Enfermedad de base y estado de salud general	Condición patológica que definió el ingreso del individuo a la institución de salud y gravedad de la enfermedad	Enfermedad de base	Diagnóstico al egreso	Nominal	NA	Diagnóstico médico	Diagnóstico médico
		Gravedad de la enfermedad	Variables Fisiológicas	Razón	Puntos	Puntuación Escala APACHE II	0 - 71
			Glasgow	Razón	Puntos	Puntuación Escala Glasgow	3-15
			Puntos de salud crónica	Razón	Puntos	Puntuación Escala APACHE II	0 - 71
Antecedentes patológicos	Presencia de eventos patológicos y de antecedentes de consumo previa	Patologías Crónicas	Diabetes Mellitus II	Nominal	NA	SI NO	1 0
			Cáncer	Nominal	NA	SI NO	1 0

	a la hospitalización		Traqueostomía	Nominal	NA	SI NO	1 0
		Movimiento y marcha	Parálisis	Nominal	NA	SI NO	1 0
			Postración*	Nominal	NA	SI NO	1 0
		Tabaquismo	Antecedentes de tabaquismo	Nominal	NA	SI NO	1 0
Uso de medicamentos durante la atención en salud	Administración de medicamentos que modifican el riesgo del desenlace	Terapia farmacológica instaurada	Uso de Antagonistas H2	Nominal	NA	SI NO	1 0
			Antibioticoterapia	Nominal	NA	SI NO	1 0
			Uso de inhibidor de la bomba de protones	Nominal	NA	SI NO	1 0
			Uso de sucralfato	Nominal	NA	SI NO	1 0
			Corticoterapia	Nominal	NA	SI NO	1 0
Desenlace	Desarrollo de Infecciones Respiratorias bajas	Infecciones Respiratorias Bajas	Presencia de Infección Respiratoria Baja	Nominal	Si No	Existencia de Infección Respiratoria Baja	1 0
			Tipo de Infección Respiratoria baja	Nominal	NA	Tipo de Infección Respiratoria Baja	Neumonía Bronquitis Traqueobronquitis Traqueítis

* Definida como una discapacidad moderadamente grave e incapacidad de caminar sin ayuda e incapacidad de atender a las necesidades propias que conllevan a permanecer en cama.

B.Anexo: Formato de consentimiento informado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA	
Título del estudio	Estudio de cohorte prospectiva sobre la asociación entre la nutrición por gastrostomía y el desarrollo de infecciones respiratorias bajas en adultos sin ventilación mecánica.
Investigador principal	Fabián Cortés Muñoz
Afiliación del Investigador	Universidad Nacional de Colombia
Sede del estudio	
Nombre del paciente	Identificación:
<p>A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes puntos. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto. Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.</p> <p>1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO. Las infecciones intrahospitalarias afectan entre el 5 al 15% del total de individuos hospitalizados en instituciones de salud, siendo dentro de éstas las infecciones de vías respiratorias inferiores las más frecuentes. Algunos factores de riesgo han sido bien identificados mientras que de otros se sospechan porque se encuentra en mayor frecuencia entre los afectados como lo es la nutrición por gastrostomía. Motivo por el cual se planteó la presente investigación.</p> <p>2. OBJETIVO DEL ESTUDIO A usted se le está invitando a participar en un estudio que pretende determinar si la nutrición por gastrostomía corresponde a un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones respiratorias bajas en paciente adultos sin ventilación mecánica.</p> <p>3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO Las infecciones intrahospitalarias produce costos enormes para los sistemas de salud de todos los países y un exceso de morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados. El control de este tipo de eventos se centra en intervenir los factores de riesgo que favorecen su adquisición, los cuales son identificados cuando se logra un mejor conocimiento del fenómeno. Aunque existen algunas condiciones bien establecidas que aumentan o disminuyen el riesgo de desarrollo este evento, existen otros de los cuales no se tiene información más allá de la frecuencia en que se presentan en los afectados, como lo es la exposición a la nutrición por gastrostomía. El beneficio de la investigación se centra en una mejor comprensión del fenómeno, la cual potencialmente permitirá la planeación de estrategias preventivas en salud.</p> <p>3. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO La investigación planteada es de tipo observacional, por lo que en ningún momento será usted</p>	

sometido(a) a intervención de ningún tipo. Usted será seguido(a) durante su hospitalización y se revisará de manera periódica su historia clínica a fin de recolectar información valiosa para el estudio. En caso de egreso, mediante sus datos personales será contactado(a) de manera telefónica una vez a la semana en horas de la mañana o en su defecto será visitado(a) en su domicilio a fin de obtener cierta información. El periodo de seguimiento planteado corresponde a 60 días calendario contados a partir de la firma del presente documento.

5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

El riesgo del estudio es mínimo. En ningún momento se aplicará ninguna intervención (medicamento, procedimiento quirúrgico, etc.) como parte de la investigación aquí planteada.

6. ACLARACIONES

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted o para el paciente, en caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, informando las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio y no recibirá pago por su participación.
- Durante la investigación, podrá solicitar la información que considere necesaria.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo investigador.
- Cualquier información adicional o cualquier duda sobre sus derechos en la presente investigación la puede solicitar al investigador principal del estudio través de **Fabián Cortés Muñoz**, Celular: 3004815408 o de **Jacqueline Castillo Niño** al Celular 3144022368 quien será la responsable de su seguimiento e institucionalmente están afiliados a la **Universidad Nacional de Colombia**.
- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

7. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____, identificado con documento de identidad No. _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos, sin que mi identidad sea revelada. Convengo en participar en este estudio de investigación. De igual manera testifico que recibí una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Nombre del participante o del tutor _____ Firma _____ Fecha _____

Testigo 1 _____
Nombre del testigo _____ Firma _____ Dirección y Teléfono _____

Testigo 2 _____
Nombre del testigo _____ Firma _____ Dirección y Teléfono _____

ESPACIO DE USO EXCLUSIVO POR EL INVESTIGADOR O SU REPRESENTANTE

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador o delegado _____ Fecha _____

C.Anexo: Instrumento de recolección de datos básicos de los sujetos del estudio.

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS BÁSICOS DE LOS SUJETOS DEL ESTUDIO						CÓDIGO						
DATOS BÁSICOS												
1. INFORMACIÓN GENERAL												
INSTITUCIÓN DONDE ES CAPTADO EL CASO <input type="text"/>												
1.1 PRIMERO NOMBRE <input type="text"/>				1.2 SEGUNDO NOMBRE <input type="text"/>								
1.3 PRIMER APELLIDO <input type="text"/>				1.4 SEGUNDO APELLIDO <input type="text"/>								
1.5 TIPO DE DOCUMENTO DE IDENTIDAD			1.6 No. IDENTIFICACIÓN			1.7 FECHA DE NACIMIENTO			1.8 EDAD (años)			
<input type="radio"/> C <input type="radio"/> C <input type="radio"/> PA <input type="radio"/> A			<input type="text"/>			<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>			<input type="text"/>			
			DÍA MES AÑO									
1.9 SEXO		1.10 FECHA DE INGRESO				1.11 FECHA DE RECLUTAMIENTO				1.12 No. CAMA		
<input type="radio"/> M <input type="radio"/> F		<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>				<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>				<input type="text"/>		
		DÍA MES AÑO				DÍA MES AÑO						
1.13 SERVICIO DE PROCEDENCIA <input type="text"/>												
1.14 DIAGNÓSTICOS (<i>Registre los diagnósticos mas relevante</i>)												
1. <input type="text"/>												
GEOREFERENCIACIÓN												
2. DATOS DE CONTACTO DEL PACIENTE												
2.1 MUNICIPIO DE RESIDENCIA <input type="text"/>						2.2 DIRECCIÓN <input type="text"/>						
2.3 LOCALIDAD / BARRIO <input type="text"/>				2.4 TELÉFONO FIJO <input type="text"/>				2.5 TELÉFONO CELULAR <input type="text"/>				
3. INFORMACIÓN DE CONTACTOS												
1	3.1.1 NOMBRE <input type="text"/>						3.1.2 PARENTESCO <input type="text"/>					
	3.1.3 DIRECCIÓN <input type="text"/>				3.1.4 LOCALIDAD / BARRIO <input type="text"/>							
	3.1.5 TELÉFONO FIJO <input type="text"/>						3.1.6 TELÉFONO CELULAR <input type="text"/>					
DATOS DE QUIEN DILIGENCIA												
NOMBRE <input type="text"/>						FECHA			FIRMA			
						<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>						
						DÍA MES AÑO						

D.Anexo:Instrumento de recolección de la información y seguimiento, cara A.

INSTRUMENTO DE SEGUIMIENTO HOSPITALARIO		CÓDIGO											
DATOS BÁSICOS													
1. INFORMACIÓN GENERAL													
INSTITUCIÓN DONDE ES CAPTADO EL CASO <input type="text"/>													
1.1 PRIMERO NOMBRE <input type="text"/>				1.2 SEGUNDO NOMBRE <input type="text"/>									
1.3 PRIMER APELLIDO <input type="text"/>				1.4 SEGUNDO APELLIDO <input type="text"/>									
1.5 TIPO DE DOCUMENTO DE IDENTIDAD		1.6 No. IDENTIFICACIÓN			1.7 FECHA DE NACIMIENTO			1.8 EDAD (años)					
<input type="button" value="CC"/> <input type="button" value="CE"/> <input type="button" value="PA"/> <input type="button" value="AS"/>		<input type="text"/>			<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>			<input type="text"/>					
					DÍA MES AÑO								
1.9 SEXO		1.10 FECHA DE INGRESO				1.11 FECHA DE RECLUTAMIENTO				1.12 No. CAMA			
<input type="button" value="M"/> <input type="button" value="F"/>		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>				<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>				<input type="text"/>			
		DÍA MES AÑO				DÍA MES AÑO							
1.13 SERVICIO DE PROCEDENCIA <input type="text"/>													
1.14 DIAGNÓSTICOS (Registre los diagnósticos mas relevante)													
1. <input type="text"/>													
2. COMORBILIDADES													
a. Diabetes Mellitus II		<input type="button" value="SI"/> <input type="button" value="NO"/>		2.2 Parálisis		<input type="button" value="SI"/> <input type="button" value="NO"/>		2.3 Postración en cama				<input type="button" value="SI"/> <input type="button" value="NO"/>	
2.4 Traqueostomía		<input type="button" value="SI"/> <input type="button" value="NO"/>		2.5 Antecedentes de tabaquismo		<input type="button" value="SI"/> <input type="button" value="NO"/>		2.5.1 No. Cigarrillos fumados al día en los últimos dos años.				<input type="text"/>	
2.6 Cáncer		<input type="button" value="SI"/> <input type="button" value="NO"/>		2.6.1 Si la respuesta es SI, especifique el tipo de cáncer								<input type="text"/>	
3. USO DE MEDICAMENTOS													
TIPO DE MEDICAMENTO		Medicamento			Fecha de inicio			Fecha de Finalización			Días de tratamiento		
Uso de antibióticos en los 90 días previos al reclutamiento.		<input type="button" value="SI"/> <input type="button" value="NO"/>											
Uso de antibióticos durante el seguimiento		<input type="button" value="SI"/> <input type="button" value="NO"/>											
Uso de Antagonistas H2		<input type="button" value="SI"/> <input type="button" value="NO"/>											
Corticoterapia		<input type="button" value="SI"/> <input type="button" value="NO"/>											

E. Anexo: Instrumento de recolección de la información y seguimiento, cara B.

4. SEGUIMIENTO												
MES 1				MES 2				ADICIONAL				INFORMACIÓN DE LA OCURRENCIA DEL EVENTO
No. Día	Día	Mes	Evento	No. Día	Día	Mes	Evento	No. Día	Día	Mes	Evento	
1				31				61				Día del seguimiento <input type="text"/> Fecha <input type="text"/> Diagnóstico <input type="text"/> Criterios de Dx <input type="text"/>
2				32				62				
3				33				63				
4				34				64				
5				35				65				
6				36				66				
7				37				67				
8				38				68				
9				39				69				
10				40				70				
11				41				71				
12				42				72				
13				43				73				
14				44				74				
15				45				75				
16				46				76				
17				47				77				
18				48				78				
19				49				79				
20				50				80				
21				51				81				
22				52				82				
23				53				83				
24				54				84				
25				55				85				
26				56				86				
27				57				87				
28				58				88				
29				59				89				
30				60				90				

Observaciones

DATOS DE QUIEN DILIGENCIA										
NOMBRE	<input type="text"/>									FECHA
										DÍA
										FIRMA

F. Anexo: Instrumento para el seguimiento al egreso.

INSTRUMENTO DE SEGUIMIENTO TELEFÓNICO AL EGRESO		CÓDIGO					
DATOS BÁSICOS							
1. INFORMACIÓN GENERAL							
1.1 PRIMERO NOMBRE <input type="text"/>		1.2 SEGUNDO NOMBRE <input type="text"/>					
1.3 PRIMER APELLIDO <input type="text"/>		1.4 SEGUNDO APELLIDO <input type="text"/>					
1.5 TIPO DE DOCUMENTO DE IDENTIDAD <input type="radio"/> C <input type="radio"/> C <input type="radio"/> PA <input type="radio"/> A		1.6 No. IDENTIFICACIÓN <input type="text"/>		1.7 FECHA DE NACIMIENTO		1.8 EDAD (años) <input type="text"/>	
				DIA	MES	AÑO	
GEOREFERENCIACIÓN							
2. DATOS DE CONTACTO DEL PACIENTE							
2.1 MUNICIPIO DE RESIDENCIA <input type="text"/>		2.2 DIRECCIÓN <input type="text"/>					
2.3 LOCALIDAD / BARRIO <input type="text"/>		2.4 TELÉFONO FIJO <input type="text"/>		2.5 TELÉFONO CELULAR <input type="text"/>			
3. ANAMNESIS							
3.1 Durante la <i>última semana</i> , ¿Usted o su familiar ha requerido consultado algún servicio de salud?						<input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO	
3.2 De ser afirmativa la respuesta, por favor relate el motivo de dicha consulta. <input type="text"/>							
3.3 ¿Qué le diagnosticaron? <input type="text"/>							
3.4 En la última semana, ¿Usted o su familiar ha presentado alguno de los siguientes signos y síntomas? (<i>Marque con una X las respuestas afirmativas</i>).							
<input type="checkbox"/>	Fiebre (mayor a 38°C) sin causa no reconocida						
<input type="checkbox"/>	Para adultos mayores a 70 años, estado mental alterado sin causa reconocida						
<input type="checkbox"/>	Aparición de esputo purulento o cambios en las características del esputo o incremento de las secreciones respiratorias o incremento de succión						
<input type="checkbox"/>	Nueva aparición o empeoramiento de la tos o disnea o taquipnea						
<input type="checkbox"/>	Ruidos respiratorios bronquiales						
3.5 ANÁLISIS DEL CASO (<i>Basado en la información proporcionada, realice las conclusiones del seguimiento y determine la necesidad de realizar visita domiciliaria</i>). <input type="text"/>							
DATOS DE QUIEN DILIGENCIA							
NOMBRE <input type="text"/>		FECHA		FIRMA			
		DIA	MES	AÑO			

G. Anexo: Escala APACHE II.

DATOS DE IDENTIFICACIÓN PERSONAL									
Nombres y apellidos									
Fecha de nacimiento	D	M	A	Identificación	TI	CC	CE		
VARIABLES FISIOLÓGICAS									
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura, rectal (°C)	≥41°	39-40,9°	---	38,5-38,9°	36-38,4°	34-34,5°	32-33,9°	30-31,9°	≤29,9°
Presión arterial media (mmHg)	≥160	130-159	110-129	---	70-109	---	50-69	---	≤49
Frecuencia cardíaca (LPM)	≥180	140-179	110-139	---	70-109	---	55-69	40-54	≤39
Frecuencia respiratoria (RPM)	≥50	33-49	---	25-34	12-24	10-11	6-9	---	≤5
Oxigenación	FiO ₂ ≥0,5 → AaDO ₂	≥500	350-499	200-349	---	<200	---	---	---
	FiO ₂ <0,5 → PaO ₂	---	---	---	---	>70	61-70	---	55-60
pH arterial	≥7,7	7,6-7,69	---	7,5-7,59	7,33-7,49	---	7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Sodio sérico (mmol/LI)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149	---	120-129	111-119	≤110
Potasio sérico (mmol/L)	≥7	6-6,9	---	5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9	---	<2,5
Creatinina sérica (mg/dL)	≥3,5	2-3,4	1,5-1,9	---	0,6-1,4	---	<0,6	---	---
Puntuación doble en falla renal aguda									
Hematocrito (%)	≥60	---	50-50,9	46-49,9	30-45,9	---	20-20,9	---	<20
Recuento de leucocitos (total/mm ³)	≥40	---	20-39,9	15-19,9	3-14,9	---	1-2,9	---	<1
Escala de coma de Glasgow (15 menos puntaje actual) (0 a 12 puntos)									
PUNTAJE TOTAL VARIABLES FISIOLÓGICAS (SUMA DE LAS 12 VARIABLES)									

PUNTAJE SEGÚN EDAD DEL PACIENTE					
PUNTOS	0	+2	+3	+5	+6
Edad (años)	≤ 44	45 a 54	55 a 64	65 a 74	≥ 75

ENFERMEDADES CRÓNICAS	
PRESENCIA DE ENFERMEDAD CRÓNICA EN:	PUNTOS
Paciente postoperatorio de urgencia o no quirúrgico	5
Paciente postoperatorio electivo	2
DEFINICIÓN DE ENFERMEDAD CRÓNICA	
Hígado	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cirrosis demostrada por biopsia ▪ Hipertensión portal demostrada ▪ Episodios de hemorragia GI alta por hipertensión portal ▪ Insuficiencia hepática o encefalopatía hepática
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Clase funcional IV de NYHA
Respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Enfermedad restrictiva, obstructiva crónica o vasculopatía que limite el ejercicio ▪ Hipoxia crónica, hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar (> 40 mmHg) ▪ Dependencia a un ventilador
Renal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dependencia a diálisis crónica
Inmunosupresión	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tratamiento inmunosupresor, quimioterapia o uso crónico de esteroides ▪ Estados patológicos de inmunosupresión (VIH – linfoma – leucemia)

PUNTAJE TOTAL DE APACHE II	
PUNTAJE VARIABLES FISIOLÓGICAS + PUNTAJE EDAD + PUNTAJE ENFERMEDADES CRÓNICAS	

Bibliografía

- (1) PAHO/CDC/CSR/EPH. Prevención de las Infecciones Intrahospitalarias. Guía práctica de la Organización Mundial de la Salud. 2 Ed. Ginebra: 2002.
- (2) VICENT, Jean-Louis. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *The Lancet* 2003; 361: 2068-2077.
- (3) DIDDIER, Pittet. Infection control as a major World Health Organization priority for developing countries. *Journal of Hospital Infection* 2008, 68: 285 – 292.
- (4) HALE, Robert W; QUANDE, Dana; FREEMAN, Howard E and BENNET, John. Study on the efficacy of nosocomial infection control (SENIC project): summary of study design. *Am. J. Epidemiol.* 1980; 111(5):472-485.
- (5) MASSANARI, R Michael et al. Reliability of Reporting Nosocomial Infection in the Discharge Abstract and Implications for Receipt of Revenues under Prospective Reimbursement. *Am J Public Health* 1987; 77:561-564.
- (6) KLEVENS, Edwards, et al. Estimating health care associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Public Health Rep* 2007; 122:160-166.
- (7) MAYOR, Susan. Hospital acquired infections kill 5000 patients a year in England. *BMJ* 2000, 321: 1370 -81.
- (8) PONCE DE LEÓN, S. The needs of developing countries and the resources required. *J Hosp Infect* 1991; 18 (suppl A): 376-381.

- (9) SCOTT II, R. Douglas. The direct medical cost of Healthcare – Associated Infection in U.S Hospitals and the benefits of Prevention. Center for Disease Control and Prevention. Atlanta: 2009.
- (10) SECRETARÍA DISTRITAL DE SALUD DE BOGOTÁ. Política de Prevención, Vigilancia Epidemiológica y Control de Infecciones Intrahospitalarias. Bogotá D.C: 2008.
- (11) CÁCERES M. Flor y DÍAZ M. Luis Alfonso. Incidencia de Infecciones Nosocomiales, ESE Hospital Universitario Ramón González Valencia, 1995–2000. Medunab 2002, 5 (13): 5–13.
- (12) JACKSON, Marguerite M; FIERER, Joshua; BARRETT-CONNOR, Elizabeth; FRASER, Dorothy; MELVILLE R, Rita; KLAUBER, Hatch; BURKHART, Bonnie and JONES, Maureen. Intensive Surveillance for Infections in a Three-year Study of Nursing Home Patients. Am J Epidemiol 1992; 135: 685–96.
- (13) DIDDIER, Pittet et al. Prevalence and risk factors for nosocomial infections in four university hospitals in Switzerland. Infection control and hospital Epidemiology, Vol. 20 No. 1.
- (14) CRAVEN, Donald E. and STEGER, Kathleen A. Hospital-Acquired Pneumonia: Perspectives for the Healthcare Epidemiologist. Infection Control and Hospital Epidemiology, Vol. 18, No. 11 (Nov., 1997), pp. 783-795.
- (15) JIMENEZ JIMENES, Juan Guillermo y Cols. Caracterización Epidemiológica de las infecciones Nosocomiales en un Hospital de tercer nivel de atención de la ciudad de Medellín, Colombia: Enero de 2005 a Junio de 2009. MEDICINA UPB 29(1): 46 - 55.

- (16) D. P. Kofteridis. J. A. Papadakis. D. Bouros, et al. Nosocomial lower respiratory tract infections: prevalence and risk factors in 14 Greek hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 888–891.
- (17) TI. vanderKooi; J. Mannien; J.C. Wille; B.H. vanBenthen. Prevalence of nosocomial infections in The Netherlands, 2007–2008: results of the first four national studies. *Journal of Hospital Infection* 2010; 75:168–172.
- (18) CRAVEN, Donald E and STEGER, Kathleen A. Hospital-Acquired Pneumonia: Perspectives for the Healthcare Epidemiologist. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18:783-795.
- (19) GREENAWAY, Christina A; EMBIL, John; H, Pamela; MCLEOD, Judith; DYCK, Brenda and LINDSAY E. Nicolle. Nosocomial Pneumonia on General Medical and Surgical Wards In A Tertiary-Care Hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18:749-756.
- (20) MADARIAGA, Miguel G; THOMAS, Anil and B, Preston. Risk Factors for Nursing Home-Acquired Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases* 2003.
- (21) HOLZAPFEL, L; CHEVERT, 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.
- (22) MAGNE N, Marcy et al. Comparison between nasogastric tube feeding and percutaneous fluoroscopic gastrostomy tube feeding in advanced head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001; 258:89–92.
- (23) 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.

- (24) FLANDERS, Scott A; COLLARD, Harold R. and SAINT, Sanjay. Nosocomial pneumonia: State of the science. *Am J Infect Control* 2006; 34:84-93.
- (25) TABLAN, OC; ANDERSON, LJ; BESSER, R; BRIDGES, C. HAJJEH, R and HEALTHCARE INFECTION CONTROL PRACTICES ADVISORY COMMITTEE, CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. 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(RR-3):1–36.
- (26) CELIS, R; TORRES A, Gatell JM; ALMELA, M; RODRIGUEZ-ROISIN R, Agustin-Vidal A. Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1988; 93:318–324.
- (27) MERCHANT M, Karnad and 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(2):143-8.
- (28) KAMPF G, Gastmeier P; WISCHNEWSKI N, Schlingmann J; SCHUMACHER M, Daschner F; RÜDEN, H. 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(2):103-12.
- (29) KIENINGER, Alicia N and LIPSETT, Pamela A. Hospital – Acquired Pneumonia: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Surg Clin N Am* 2009; 89:439–461.
- (30) DU MOULIN, GC; PATERSON, DG; WHITE, JH AND LISBON, A. Aspiration of gastric bacteria in antacid-treated patients: a frequent cause of postoperative colonization of the airway. *Lancet* 1982; 2: 242-245.
- (31) DJ, Cook; LA, Laine; G H, Guyatt and T A Raffin. Nosocomial pneumonia and the role of gastric pH. A meta-analysis. *Chest* 1991; 100: 7-13.

- (32) MARIK, Paul E; VASU, Tajender; HIRANI, Aryn and PACHINBURAVAN, Monvasi. Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2010; 38(11): 2222-8.
- (33) DRAKULOVIC, MB; TORRES, A; BAUER, TT et al. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomized trial. *Lancet* 1999; 354:1851–8.
- (34) FERRER, M; TORSTEN, TB and TORRES, A et al. Effect of nasogastric tube size on gastroesophageal reflux and microaspiration in intubated patients. *Ann Intern Med* 1999; 130:991–4.
- (35) Chang RWS, Jacobs S and Bartlett FW, Lee B. Continuous enteral feeding: a major cause of pneumonia among ventilated intensive care unit patients. *J Parent Enter Nutr* 1990; 14:353-356.
- (36) FAGON, J Y; CHASTRE, J; DOMART, Y; TROUILLET, J L; PIERRE, J; DARNE, C and GIBERT, C. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis.* 1989; 139(4): 877-84.
- (37) INGLIS T, J; MILLAR, M R; JONES, J G AND ROBINSON, D A. Tracheal tube biofilm as a source of bacterial colonization of the lung. *J Clin Microbiol* 1989; 27:2014-2018.
- (38) G W, Smetana; V A, Lawrence and J E, Cornell. Preoperative pulmonary risk stratification for non-cardiothoracic surgery: a systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2006; 144:581–95.
- (39) AMERICAN SOCIETY FOR PARENTERAL AND ENTERAL NUTRITION (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33: 255.

(40) HORAN, Teresa C; ANDRUS, Mary and DUDECK, Margaret A. surveillance definition of health care–associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. CDC/NHSN Atlanta, Georgia: 2004.

(41) ACOSTA ESCRIBANO, J; FERNÁNDEZ VIVAS, M; GRAU CARMONA, T; CATURLA SUCH, J; GARCIA MARTINEZ, M; MENENDEZ MAINER, A; SOLERA SUAREZ, M AND SANCHEZ PAYÁ, J. Gastric versus trans pyloric feeding in severe traumatic brain injury: a prospective, randomized trial. Intensive Care Med. 2010; 36(9):1532-9.

(42) MONTECALVO, MA; STEGER, KA; FARBER, HW; SMITH, BF; DENNIS, RC; FITZPATRICK, GF; POLLACK, SD; KORSBERG, TZ; BIRKETT, DH; HIRSCH, EF et al. Nutritional outcome and pneumonia in critical care patients randomized to gastric versus jejunal tube feedings. The Critical Care Research Team. Crit Care Med. 1992; 20(10):1377-87.

(43) Metheny, Norma A; STEWART, Barbara J and MCCLAVE, Stephen A. Relationship Between Feeding Tube Site and Respiratory Outcomes. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2011 35: 346 -352.