

ANALISIS DE COSTO-EFECTIVIDAD COMPARANDO EL USO DE
MEDIDAS DE CONTROL AMBIENTAL, CONSTRUCCIÓN DE
HABITACIONES CON FILTROS HEPA, O EL USO DE PROFILAXIS CON
POSACONAZOL EN LA PREVENCIÓN DE ASPERGILOSIS INVASIVA EN
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA AGUDA DURANTE EL
PROCESO DE CONSTRUCCIÓN HOSPITALARIA EN EL HOSPITAL
PABLO TOBÓN URIBE ENTRE 2013 Y 2015

Investigador
Juan Felipe Combariza Vallejo

Asesor
Dr. Luis Fernando Toro Palacio

UNIVERSIDAD CES . UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

MAESTRÍA DE ADMINISTRACIÓN EN SALUD

Grupo de investigación
Observatorio de la salud pública
Línea evaluación de nuevas tecnologías

Medellín, 7 de diciembre 2016

ANALISIS DE COSTO-EFECTIVIDAD COMPARANDO EL USO DE
MEDIDAS DE CONTROL AMBIENTAL, CONSTRUCCIÓN DE
HABITACIONES CON FILTROS HEPA, O EL USO DE PROFILAXIS CON
POSACONAZOL EN LA PREVENCIÓN DE ASPERGILOSIS INVASIVA EN
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA AGUDA DURANTE EL
PROCESO DE CONSTRUCCIÓN HOSPITALARIA EN EL HOSPITAL
PABLO TOBÓN URIBE ENTRE 2013 Y 2015

Investigador
Juan Felipe Combariza Vallejo

Asesor
Dr. Luis Fernando Toro Palacio

UNIVERSIDAD CES . UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

MAESTRÍA DE ADMINISTRACIÓN EN SALUD

Aspirante a Maestría en administración en salud.

Medellín, 7 diciembre de 2016

Índice de contenido

1. Formulación del problema.	6
1.1. Planteamiento del problema	6
1.1.1. Diagramación del problema	8
1.2. Justificación del estudio	9
1.3. Pregunta de investigación	10
2. Marco teórico	11
2.1. Características generales del <i>Aspergillus sp</i>	11
2.2. Presentación clínica	11
2.3. Factores de riesgo	12
2.4. Incidencia.	13
2.5. Mortalidad.	14
2.6. Influencia de la construcción en la incidencia de AI	14
2.7. Medidas de control ambiental	16
2.8. Uso de filtros de alta eficiencia HEPA	19
2.9. Profilaxis anti fúngica	20
2.10. Costos de atención de pacientes con infección fúngica Invasiva	21
3. Hipótesis	23
4. Objetivos	24
4.1. Objetivo general	24
4.2. Objetivos específicos.	24
5. Diseño metodológico	25
5.1. Enfoque metodológico.	25
5.2. Tipo de estudio	25
5.3. Población	25
5.4. Alternativas de comparación	25
5.5. Medidas de desenlace	26
5.6. Horizonte temporal	26
5.7. Determinación de costos	27
5.8. Cálculo del tamaño de muestra	27
5.9. Criterios de inclusión	28
5.10. Criterios de exclusión	28
5.11. Descripción de las variables	28
5.11.1. Diagramación de las variables	30
5.12. Técnicas de recolección de la información	31
5.13. Plan de análisis	31
5.13.1. Esquema de modelo de árbol de toma de decisiones	32
5.14. Plan de divulgación	34
5.15. Control de sesgos	34
6. Consideraciones éticas	35
7. Resultados	36
8. Discusión	45
9. Referencias bibliográficas	50

Resumen

Introducción

La aspergilosis invasiva (AI) es un problema grave, y con alta mortalidad en pacientes con diagnóstico de leucemia aguda. Esta situación puede empeorarse en momentos de construcción hospitalaria, existen una serie de medidas para tratar de prevenirla, por lo que se busca saber cuál es el más costo efectivo.

Métodos

Se realizó un análisis de costo efectividad como parte de un estudio primario, para evaluación de medidas instauradas para disminuir la incidencia de Aspergilosis invasiva durante construcción hospitalaria en pacientes con leucemia aguda.

Resultados

En 86 pacientes que tuvieron 175 episodios de hospitalización se encontró que la incidencia de AI cuando no se realizan medidas de protección ambiental es de 25,8% RR 2,46 (IC 95%1,10;5,46) ($p=0,024$), con medidas de protección ambiental sin profilaxis anti fúngica fue de 14,4% RR 0.901 (IC 95% 0,634; 1,280) ($p=0,574$), medidas de protección ambiental más profilaxis anti fúngica 6,3% RR 0,927 (IC 95% 0,85; 1,01) y Hospitalización en habitación con filtros HEPA 0% RR 0,89 (IC 95% 0,84;0,94) ($p=0,056$). Cuando se realiza el análisis de costo efectividad se encuentra que las medidas de instalación de habitaciones con filtros HEPA, y las medidas de protección ambiental se encuentran dentro del cuadrante de dominantes, en el que ofrecen mayor efectividad, y ahorran dinero.

Conclusión

La medida más costo efectiva para prevenir la aspergilosis invasiva en pacientes con leucemia aguda durante periodos de construcción hospitalaria es la hospitalización en habitaciones con filtros HEPA.

Palabras clave

Aspergilosis invasiva, Leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, construcción hospitalaria, filtros HEPA.

1. Formulación del problema

1.1. Planteamiento del problema.

El *Aspergillus sp* es un tipo de hongo que se encuentra de manera ubicua disperso en el medio ambiente. Se desplaza de un lugar a otro a través de las partículas de polvo. La forma de adquirir la infección, es por vía inhalada dando compromiso en pulmones y senos paranasales, en algunos casos se puede diseminar de manera secundaria hacia el sistema nervioso central. La infección sintomática por este microorganismo se denomina aspergilosis invasiva (AI) y afecta principalmente a personas inmunocomprometidas, siendo los de mayor riesgo aquellos con leucemia aguda o quienes han recibido trasplante de médula ósea. (1) (2)

La incidencia de AI en pacientes con neoplasia hematológica puede variar desde 4,6 % hasta el 12%. El mayor riesgo está dado en aquellos que presentan una duración de neutropenia posterior a quimioterapia mayor de siete días y quienes se encuentran en proceso de trasplante de medula ósea. La mortalidad a las 12 semanas para pacientes con éste tipo de infección se encuentra entre 40% y 50%. (3)(4)

Durante actividades como construcción, demolición o renovaciones hospitalarias se han sido descrito brotes nosocomiales de AI. El aumento del polvo en el medio ambiente favorece la inhalación del microorganismo en grandes cantidades, incrementando la incidencia de estas infecciones en pacientes inmunosuprimidos. Los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda tienen una alteración muy importante en la inmunidad durante la quimioterapia, debido a periodos de neutropenia prolongada, lo que hace que los mecanismos de protección contra este tipo de gérmenes sean inadecuados.(5)(6)(7)(8)

El hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU) de la ciudad de Medellín es una institución cuya misión es brindar la mejor atención en salud de alta complejidad. En el servicio de hematología permanecen hospitalizados en promedio de 25 a 30 pacientes por día, recibiendo tratamiento con quimioterapias de alta toxicidad o trasplante de médula ósea; siendo referente de la ciudad y la región para la atención de este tipo de pacientes. La unidad de trasplante cuenta con cinco habitaciones, tres de ellas incluyen filtros de alta eficiencia (HEPA), y presión positiva.

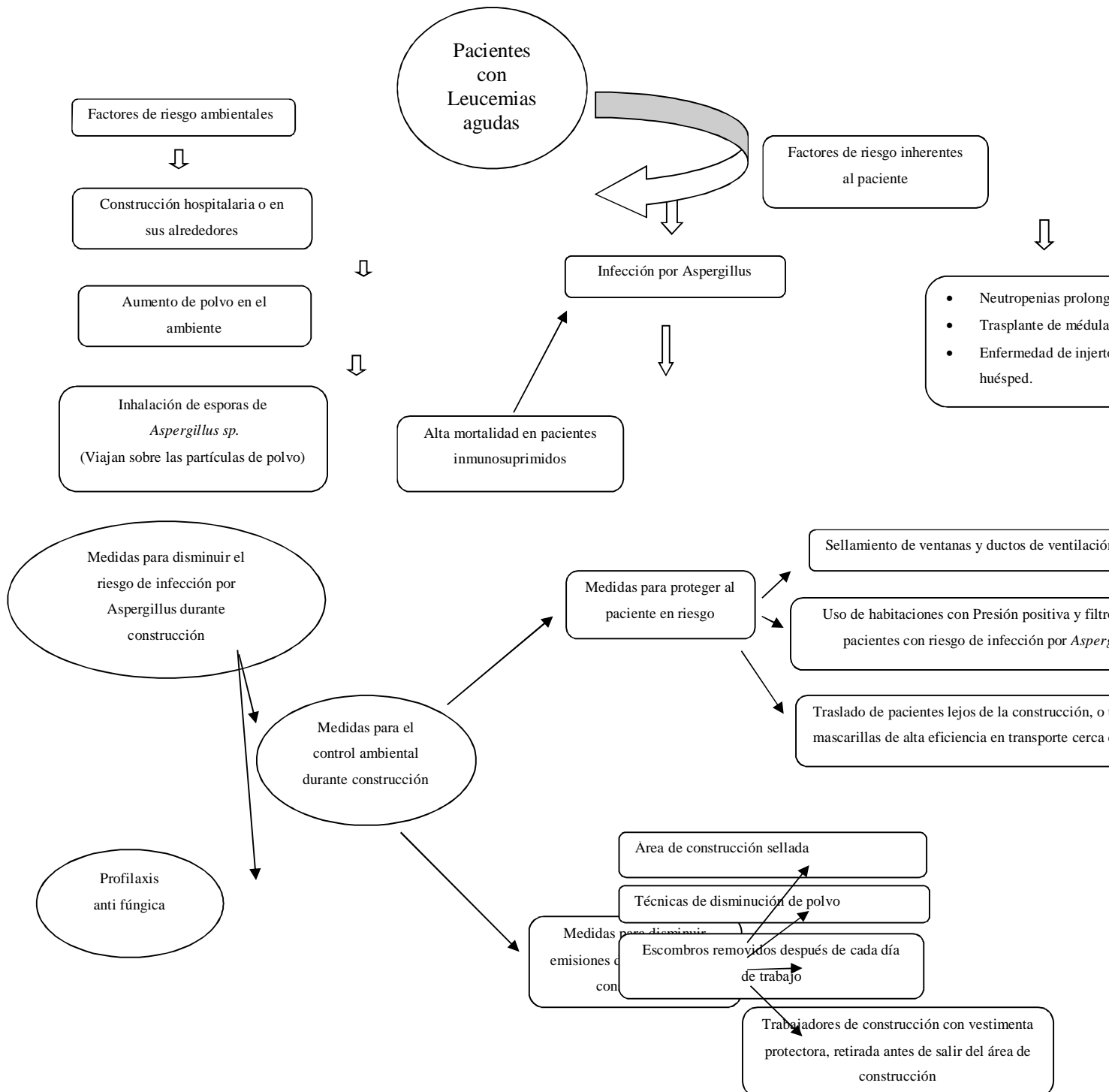
Desde agosto del 2013 se inició la construcción de una nueva torre para hospitalización, contigua a la que existe actualmente. Durante los primeros seis meses de inicio de los trabajos de excavación y constructivos se documentó un brote epidemiológico de AI. Se diagnosticaron catorce casos nuevos de infección por *Aspergillus sp*, cuando la incidencia histórica era de aproximadamente cinco casos al año.

Ante la preocupación existente por el aumento de AI, principalmente en la población con neoplasias hematológicas, la institución consideró realizar una serie de medidas para disminuir la incidencia de esta enfermedad. Las disposiciones establecidas buscaban la protección de los pacientes con alto riesgo de adquirir infección aspergilar como lo son aquellos con diagnóstico de leucemia aguda o neutropenia mayor de siete días.

De manera inicial se planteó la realización de medidas de control ambiental que consistían en un plan de mitigación de polvo por parte de la obra en construcción, disminución del contacto con polvo en los pacientes mediante cierres y ajustes de vías de acceso, y educación. Las habitaciones con filtros HEPA, y presión positiva fueron usadas en pacientes con trasplante alogénico de médula ósea o en aquellos con mayor posibilidad de neutropenia prolongada. Como se seguían presentando casos de AI se consideró el uso de profilaxis primaria con posaconazol en aquellos pacientes con leucemia aguda en quimioterapia de inducción o de recaída.

Para conocer el impacto de las medidas realizadas para disminuir la incidencia de infección por *Aspergillus sp*, en pacientes de muy alto riesgo por diagnóstico de leucemia aguda se realizó un estudio de tipo cohorte que evaluara la incidencia ante las diferentes exposiciones. Posteriormente se realizó una evaluación económica del tipo análisis de costo efectividad con el fin de considerar cual fue la intervención más costo efectiva.

1.1.1. Diagramación del problema



1.2. Justificación del estudio:

El Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín es un sitio de referencia para la atención de las neoplasias hematológicas en la ciudad, principalmente de leucemias agudas. Este tipo de enfermedad en adultos, aunque es rara tiene una mortalidad importante, y se espera que la sobrevivida global a cinco años se encuentre dentro del 30 a 40 %.(9) Una de las principales causas de muerte son las infecciones oportunistas, dentro de las cuales hay que destacar aquellas producidas por hongos del tipo *Aspergillus sp.*

Este tipo de infecciones se ven aumentadas durante procesos de construcción, remodelación o demolición en los hospitales. Las partículas de polvo contaminadas con hongos se dispersan, generando un riesgo para los pacientes, especialmente los inmunosuprimidos. Son catalogados de alto riesgo para adquirir la infección receptores de trasplante alogénico de medula ósea, y pacientes neutropenicos con neoplasia hematológica.(10)

EL HPTU se encuentra en un proceso de expansión, por lo que en el 2013 inició la construcción de una torre hospitalaria contigua a la actual. Al inicio de la construcción se documentó un brote de *Aspergillus sp*, por lo cual requirió tomar medidas para disminuir el riesgo de AI. Las medidas fueron clasificadas en: 1. Medidas de control ambiental para mitigar la exposición de polvo durante el tiempo de construcción hospitalaria. 2. Profilaxis anti fúngica con el uso de medicamentos como el posaconazol, 3. Uso de habitaciones con presión positiva y filtros de alta eficiencia (filtros HEPA).

Las medidas de protección ambiental fueron catalogadas en varios frentes de trabajo, y cuya finalidad era generar ambientes protectores en los pacientes de alto riesgo de adquirir la enfermedad. Las acciones realizadas estaban encaminadas a minimizar la exposición a esporas en la población de riesgo. Para este trabajo se catalogaron como medidas de protección ambiental las acciones realizadas sobre el proceso de construcción para mitigar la producción de polvo, recomendaciones ambientales con adecuaciones necesarias para impedir el paso de partículas de polvo al área hospitalaria , educación al personal tanto de la obra como de asistencia hospitalaria, sobre los riesgos del polvo e infección por *Aspergillus*, y realización de vigilancia activa por parte del comité de infecciones para detectar los casos de AI. Los detalles de las medidas de control ambiental se mencionan en el anexo 1.

Una de las posibles medidas para establecer es aumentar el número de habitaciones con presión positiva y filtros de alta eficiencia (HEPA) que según lo reportado en la literatura son las medidas más eficaces para reducir la AI en este tipo de pacientes, pero la colocación y adecuación de este tipo de habitaciones lleva consigo grandes costos. En el momento en la institución se

cuenta con tres habitaciones con estas condiciones las cuales son usadas en el manejo de pacientes con trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos.

Se quiere saber la relación costo - efectividad de las medidas instauradas para reducir la infección aspergilar durante la construcción. El propósito es considerar la ampliación del número de habitaciones con ambiente protegido (Filtros HEPA y presión positiva) para la atención de pacientes con neoplasias hematológicas catalogados como riesgo alto de AI. En dado que las medidas de control ambiental sean muy costo-efectivas se considerará continuar el tratamiento en habitaciones sin esta protección y continuar con las medidas para reducción de polvo ambiental y hospitalario.

1.3. Pregunta de investigación:

¿Cuál es la relación de costo efectividad del uso de medidas de control ambiental, la construcción de habitaciones con filtros HEPA, o el uso de profilaxis con posaconazol, en la prevención de aspergilosis invasiva en pacientes mayores de 14 años con diagnóstico de leucemia linfocítica y mielocítica agudas durante el proceso de construcción hospitalaria en el hospital Pablo Tobón Uribe entre el 1 de agosto del 2013 y el 31 de diciembre del 2015?

2. Marco teórico.

2.1. Características generales del *Aspergillus sp.*

EL *Aspergillus sp* se encuentran de manera ubicua en la naturaleza. Los principales patógenos para el ser humano son *A.fumigatus*, *A. flavus*, *A terreus*. El ciclo de vida comienza con la producción de conidias, (esporas asexuadas) que son fácilmente dispersadas en el aire asegurando su ubicuidad tanto en ambientes interiores como exteriores. (14)

La ruta primaria de infección en humanos es por inhalación. La espora, se encuentra en el medio ambiente y posteriormente se deposita en los bronquiolos o en los espacios alveolares. En los individuos sanos, las conidias, en principio son removidas por el sistema mucociliar de las células epiteliales. Los macrófagos alveolares, se encargan de la muerte y fagocitosis del hongo, así como la iniciación de la respuesta inflamatoria, para el reclutamiento de neutrófilos en el sitio de infección. Cuando las conidias pueden evadir los macrófagos y germinar, estos neutrófilos se encargan de matar la Hifa. El riesgo de desarrollar AI resulta de la disfunción primaria de estos mecanismos de defensa del huésped en combinación con atributos del hongo que le permiten sobrevivir y crecer en el ambiente pulmonar.(14)

Los cambios histopatológicos son caracterizados por la progresión de la infección a través de los tejidos, y su característica es invasión vascular con posterior infarto y necrosis tisular. Se cree que componentes de la pared celular del hongo se unen a componentes de los vasos sanguíneos y pueden causar isquemia e infarto de las estructuras de las arterias dístales de las arterias invadidas. (11)

2.2. Presentación clínica.

Existen diferentes presentaciones clínicas que pueden suceder entre el contacto del paciente con el *Aspergillus sp*. La primera de ellas es la aspergilosis broncopulmonar alérgica, en la que el sistema inmune de algunos individuos reacciona de manera inapropiada al contacto con el hongo y puede causar síntomas alérgicos similares a las manifestaciones de asma. El riesgo de tener una enfermedad invasiva es muy bajo en estos individuos. La sinusitis alérgica es otra forma no invasiva, pero que causa alteración inflamatoria a repetición de los senos paranasales secundario al contacto por *Aspergillus sp*. Usualmente ocurre en personas con historia atópica y que se presenta con hipertrofia y pólipos paranasales. (12)

Los aspergilomas, son otra presentación de la enfermedad en la que aparecen bolas de micelios que crecen de manera saprofítica sin evidencia de alergia o

invasión tisular. Generalmente aparecen en cavidades o quistes pulmonares. En algunas ocasiones pueden ocasionar hemoptisis, pero generalmente no requieren tratamiento adicional de la resección quirúrgica.(13)

La aspergilosis invasiva, es un grupo de infecciones que se dan en personas que tienen falla de su sistema inmune para realizar control local de la enfermedad a nivel de senos para nasales y de los pulmones. El compromiso pulmonar es la manifestación más común de la infección por *Aspergillus sp.* Existen diferentes formas de presentación bronquial, la traqueo bronquitis obstructiva caracterizada por engrosamiento de las mucosas, traqueo bronquitis pseudo membranosa en la que existe una extensa inflamación del árbol bronquial y traqueo bronquitis ulcerativa que se evidencia por compromiso limitado del árbol bronquial.(14)

Entre el 25% y el 33 % de los pacientes no tienen síntomas atribuibles a compromiso pulmonar. Los signos y síntomas asociados con AI son muy vagos y pueden iniciar con fiebre, tos ocasionalmente seca, y solo en muy pocos casos dolor pleurítico y hemoptisis.(19) La detección temprana de la enfermedad puede ayudar a salvar vidas, pero no existe un método único y sencillo para llegar al mismo. El diagnóstico está basado en una combinación de criterios clínicos, cultivos, patología y detección de componentes del hongo como el galactomanano. (20) Ante las dificultades para el diagnóstico, un grupo de expertos se reunió y dio unas pautas para el diagnóstico de AI clasificándola como posible, probable y probada de acuerdo a criterios del huésped, criterios clínicos y criterios micológicos. (15)

2.3. Factores de riesgo.

Gerson et al, en 1984, en un estudio de casos y controles realizado en pacientes con leucemia aguda, encontraron a los días de neutropenia como único factor de riesgo asociado a Aspergilosis pulmonar invasiva. El riesgo de desarrollar Aspergilosis invasiva aumentaba 4,3% por día, de los días 24 a 36 de neutropenia, y concluyen que en estos pacientes el mayor factor de riesgo es duración de neutropenia por más de tres semanas.(16)

Subirá et al, en estudio multicéntrico español del 2002, reporta 395 pacientes que recibieron trasplante de médula ósea, con una incidencia de Aspergilosis invasiva de 11 %. Como factores de riesgo para ésta infección documentaron uso de esteroides como profilaxis OR 2.1 (IC 95% 1,1 . 4,1), y enfermedad de injerto contra huésped moderada a severa OR 4.6 (IC 95% 2.2 a 9,7). La supervivencia a 2 años fue de 20 % comparado con 55 % en los pacientes sin infección ($p < 0.001$). (17)

Montesinos en el 2015, realizó un estudio para evaluar los factores de riesgo para presentar infección fúngica invasiva en pacientes con trasplante alogénico de médula ósea. Encontró como factores de riesgo independiente, edad mayor de 40 años, más de un trasplante previo, neutropenia mayor de 15 días antes

de la toma del injerto, enfermedad de injerto contra huésped crónica extensa y reactivación de citomegalovirus. (18)

2.4. Incidencia.

Lortholary en 2011 et al, realizaron un estudio prospectivo multicéntrico en Francia. Se encontró una incidencia de AI de 0.271 por 1000 admisiones, pero la incidencia subía hasta 8.9 % en el contexto de trasplante alogénico. Se documentaron 424 casos de AI posible o probable de los cuales el 77,6% se encuentran en pacientes con malignidades hematológicas de los cuales las leucemias agudas corresponden a 34.6 %, desórdenes linfoproliferativos crónicos de 21.6% y trasplante alogénico de 21,4 %. (19)

Pagano et al en el 2006, en un estudio de tipo cohorte retrospectivo en 7 centros evaluaron la incidencia de infecciones fúngicas invasivas en pacientes con neoplasias hematológicas. Se reportó incidencia 12% en leucemia mieloide aguda, 6.5 % en leucemia linfocítica aguda, 2,5 % en leucemia mieloide crónica 1.6 % linfomas no Hodgkin. Cuando se evaluó el total de los infectados, el 69% correspondía a pacientes con leucemia mieloide aguda y el 14 % por leucemia linfocítica aguda.(3)

Racil et al en 2011, en un periodo de 5 años identificaron 176 episodios de AI en pacientes con malignidades hematológicas probadas o probables. Las leucemias agudas corresponden al mayor porcentaje 58.5 % del total, con supervivencia a 3 meses de 57,8%. (4)

Harrison en el 2015, evaluó a través de una cohorte retrospectiva la incidencia de AI en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos. En un grupo de 242 pacientes de trasplante alogénico encontró una incidencia de 10.3 %. Los pacientes con infección fúngica invasiva tenían una mayor probabilidad de ingreso a cuidados intensivos (64% vs 12% $p < 0,001$) y una mortalidad a un año mayor (48% vs 25% $p = 0.02$) (20)

Shi et al, en el 2015 reportaron en una cohorte retrospectiva de 408 pacientes que recibieron trasplante alogénico de médula ósea entre 1998 y el 2009, encontraron una incidencia de infección fúngica invasiva del 22.5 %, con una mortalidad relacionada a la infección de 53,26%. (21)

Tang en el 2015, reportó 298 pacientes en Taiwán con diagnóstico de Leucemia mieloide aguda que recibieron tratamiento con quimioterapia de inducción. La incidencia de infección fúngica invasiva (IFI) fue de 34,6%, y el principal microorganismo aislado fue *Candida tropicalis*. La presencia de IFI durante la inducción era un factor que afectaba supervivencia global con HR 1.536 (IC 95% 1.1 - 2.14) (22)

Corso de León en 2015, reportó la incidencia de infección fúngica invasiva en 378 pacientes que recibieron trasplante alogénico y tuvieron como profilaxis primaria manejo anti fúngico. Encontró una incidencia de 14 %, de los cuales el 50 % correspondía a infección por *Aspergillus*. Como factores de riesgo se describió la hospitalización en cuidados intensivos OR 6.0, enfermedad de injerto contra huésped OR 5.3, uso de catéter venoso central OR 5.2 e hipoalbuminemia OR 5.3. (23)

2.5. Mortalidad.

Lin et al en el 2001, publicaron una revisión sistemática de la literatura sobre mortalidad causada por AI de acuerdo a condiciones de base, sitio de infección terapia anti fúngica. Encontraron que la mortalidad general era del 58%, pero subía hasta 86.7% en receptores de trasplante de médula ósea y 88.1 % si tenía compromiso de sistema nervioso central o diseminado.(24)

Montagna et al en el 214, en un grupo italiano multicéntrico documentaron en tres años de seguimiento 223 casos de infección fúngica invasiva. Ciento trece fueron en pacientes con neoplasias hematológicas y ciento diecinueve sin diagnóstico hematológico de base, no evaluaron incidencia de los mismos, pero encontraron una mortalidad a 90 días de 39,6%. Como factores de riesgo para mortalidad se documentó neutropenia profunda OR 4.6(IC 95% 1.3 -16.6), y uso de terapia con cortico esteroide OR 13.6 (IC 95% 3.9 - 47.5). (25)

Girmania et al en 2014, estudiaron 198 pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda durante el tratamiento de quimioterapia de inducción. Encontraron infección probada o probable por *Aspergillus* en 34 pacientes (17, 2%).La mortalidad a 100 días fue de 32.3 %. y la supervivencia global se encontró disminuida en los pacientes que presentaron infección fúngica invasiva durante la inducción 37.3 % vs 19.6%.(26)

García Vidal en 2015, evaluó causas de muerte, en pacientes con AI. Tomaron 152 pacientes con AI de los cuales 92 (60,5%) murieron, encontraron que la causa de muerte más común fue falla respiratoria (50/62 casos), seguido de progresión de la enfermedad, y bacteriemia con choque séptico. Se consideró que las muertes fueron relacionadas con AI en 98% de los casos cuando esta sucedía en los primeros 14 días de hospitalización, y con 87% de los casos en los primeros 21 días. (27)

Kanamarién en 2015, realiza una revisión narrativa, en la que describe los reportes realizados de brotes de Infección fúngica invasiva, principalmente por *Aspergillus sp.* Con estas descripciones informa que existe una mortalidad asociada a la infección durante periodos de construcción y renovación hospitalaria. (10)

2.6. Influencia de la construcción en la incidencia de Aspergilosis invasiva.

La polución relacionada con aumento de polvo generado por la construcción dentro del ámbito hospitalario puede generar condiciones poco saludables en individuos susceptibles. La fuente puede ser por actividades realizadas dentro del hospital o, en las afueras del mismo lo que causa que las esporas que se encuentran en el medio ambiente ingresen al área hospitalaria aumentando la exposición.

Las esporas de *Aspergillus* se encuentran adaptadas para diseminarse en el aire a través de partículas de polvo. El tracto respiratorio es el principal sitio de entrada de estas esporas y su pequeño diámetro permite el paso los alvéolos en donde pueden germinar en forma de hifas.

Brotos nosocomiales de infección por *Aspergillus* han sido reportados como complicaciones de construcción, demolición o trabajos de renovación en el hospital o en áreas cercanas al mismo. Los sitios de mayor riesgo son aquellos en donde se encuentran pacientes inmunosuprimidos, principalmente en unidades de trasplante, hematología, oncología, cuidado intensivo, unidades renales, y salas de hospitalización en donde existen pacientes con algún tipo de inmunocompromiso.

En 1976, se describió el primer brote de *Aspergillus* en pacientes con diagnóstico de cáncer. Después del derrame de material de extintores en cielo falso durante un periodo de renovación y mantenimiento, se reportaron ocho casos de AI con tres muertes.(28) en 1978 en un periodo de cuatro semanas se describió la infección de dos pacientes, y la colonización de un tercero en áreas de trasplante renal. Se consideró como causa probable la renovación de un piso superior, se tomaron cultivos del aire y el polvo con aislamiento de *Aspergillus fumigatus*. (29)

En 1982, Lentino et al, describen en un periodo de dos años diez pacientes con Aspergilosis invasiva, dos de ellos con malignidades hematológicas, un anciano y siete pacientes trasplantados renales con inmunosupresión fuerte para prevención del rechazo. Se realiza asociación con la construcción de una carretera cercana, se tuvo un aislamiento de *Aspergillus fumigatus* y *A. flavus* de las ventanas del aire acondicionado utilizado en la unidad de trasplante renal. (30)

Sarubbi en 1982, reportó un incremento en la aparición en cultivos de *Aspergillus flavus* en un periodo de varios meses. El 86% de los aislamientos se encontraban en un ala antigua del hospital, al lado de una construcción que creaba grandes cantidades de polvo en la vecindad del hospital. Se sospechó contaminación aérea, y se tomaron muestras del aire encontrando que en el 80% de las habitaciones del ala antigua se aisló *Aspergillus flavus* mientras que solo el 23 % de las del área nueva presentaron éste microorganismo. Se

demonstró un defecto en el funcionamiento del aire acondicionado de las habitaciones del ala antigua, y al reparar éstos disminuyó el aislamiento de *Aspergillus*. (31)

Grossman en 1985, reportó seis pacientes pediátricos con malignidades hematológicas a los que se diagnosticó Aspergilosis cutánea. Se documentó *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus* y *Aspergillus Níger*, y lo asociaron a la reparación de un falso techo en un sitio de almacenamiento por una fuga de agua. (32)

Krasishni en 1985, reportó dos casos de infecciones fúngicas invasivas en pacientes neonatos prematuros. En unidad de recién nacidos que se encontraba adyacente a un sitio de renovación, había una inadecuada barrera entre las dos áreas con densidad de esporas de hongos cuatro veces mayor en éste lugar. (33)

Perraud en 1987, en un periodo de treinta meses describió 22 casos de Aspergilosis invasiva en los cuales fallecieron 18 de ellos (81.8%), la mitad de estas muertes fue durante las primeras tres semanas. Todos los infectados tenían de bases alguna neoplasia hematológica y la gran mayoría era Leucemia Mieloide aguda. Se realizó una investigación epidemiológica y se detectó que se encontraba en un proceso de construcción que se podía dividir en tres periodos diferentes. El primero consistía en demolición de ductos y falsos cielos que se extendió por cinco meses. El segundo periodo en el cual se hizo una renovación de la planta de calor situada a 60 metros del área de hematología, y se producía gran cantidad de material aéreo, esta etapa duró siete meses. El tercer periodo que duró tres meses consistió en la renovación de la planta física del ala de hematología, con demolición de falsos cielos y renovación de persianas enrollables. Se consideró que la construcción se asoció con la diseminación de esporas de hongos en la atmósfera. (8)

Weems en 1987, en un periodo de un año y medio describió cinco casos de infección fúngica invasiva, tres Aspergilosis y dos por zigomicosis en pacientes pediátricos con malignidades hematológicas. Se encontró como único factor de riesgo en un estudio de casos y controles la hospitalización durante periodo de construcción intrahospitalaria ($p < 0.02$). (34)

Hopkins en 1989, reportó seis casos de pacientes inmunocomprometidos que desarrollaron AI en un periodo de un mes, que fue relacionado con actividades de construcción en el área de radiología. (35)

Dewhurst en 1990, reportó tres casos mortales de AI en pacientes inmunosuprimidos para manejo de vasculitis en un periodo de cuatro meses. Se hizo una asociación con un proceso de construcción y demolición de algunas áreas del hospital. (7)

2.7. Medidas de control ambiental.

La CDC de Atlanta, realiza unas recomendaciones para realizar en instituciones de salud en momentos de construcción, renovación, reparación y demolición para disminuir el riesgo de infecciones asociadas con transmisión aérea. Cuando los trabajos de demolición y excavación se realizan en un sitio externo al hospital, se debe considerar antes de comenzar los siguientes puntos: a) Proximidad de las entradas de aire con el sitio de trabajo, b) Sellamiento de ventanas y puertas, c) proximidad de las áreas frecuentadas por los pacientes inmunocomprometidos, y d) localización de los servicios subterráneos. El área de construcción debe ser sellada durante el proceso de construcción, con una barrera desde el piso hasta las losas del techo verdadero.

- Todas las ventanas deben ser selladas en las áreas de construcción.
- Las áreas de construcción deben tener una presión negativa de aire con respecto a los sitios adyacentes
- Se deben realizar técnicas de disminución de polvo durante los procesos de demolición y excavación.
- Los escombros deben ser removidos del área de construcción después de cada día de trabajo.
- Se debe colocar un tapete a la salida del área de construcción para atrapar el polvo
- Los trabajadores del área de construcción deben usar vestimenta protectora, la cual debe ser retirada antes de salir de la zona de construcción.

Medidas para proteger físicamente a los pacientes en riesgo:

- Los pacientes en riesgo deben ser movidos a un área lejos de la zona de construcción, si no se puede garantizar calidad del aire durante la construcción. Si requieren transporte cerca de las áreas de construcción se debe utilizar mascarar con filtros capaces de reducir la inhalación de esporas mayores de 0,3 micrómetros.
- Todas las ventanas y sitios de ventilación deben ser sellados en las áreas del hospital que contengan pacientes susceptibles.
- Para los pacientes de muy alto riesgo, se recomienda el uso de ambientes muy protegidos con habitaciones con presión positiva y filtros HEPA

Tapetes con función de atrapar polvo deben ser instalados a la entrada de las áreas en donde se encuentran los pacientes

Son planteadas diferentes estrategias para disminuir la irrupción de polvo o humedades durante la demolición. Se considera inicialmente cubrir el sitio de la obra, localizar el almacenamiento lejos de la institución y de las entradas de aire, sellar las entradas de aire cerca de la construcción. Para tener mayor seguridad con el ingreso de polvo se propone consultar al ingeniero acerca de la presión diferencial de aire, opciones de recirculación y mantener en la

institución una presión positiva con respecto al aire externo, asegurarse que los filtros se encuentren bien instalados y con un funcionamiento adecuado. Continuando con aislamiento del polvo de la construcción se considera realizar un sellamiento de ventanas y cerrar temporalmente las áreas de los tejados abiertas al público. Se busca adicionalmente proveer métodos para minimizar la generación de polvo como es el riego de las zonas de construcción, utilizar vías alternas para el tráfico de personas inmunocomprometidas lejos de los trabajos de construcción y disminuir al máximo el tráfico de peatones. (36)

En el Hospital de Johns Hopkins, detectaron un brote de infección por *Aspergillus flavus*, en pacientes de la unidad de leucemias en 1996, asociado a una construcción de un edificio adyacente. A pesar de que en estas unidades contaba con habitaciones con presión positiva y filtros HEPA, aumentaron las medidas de control ambiental, hicieron un cierre temporal de la unidad, y realizaron un estudio epidemiológico intenso. Se encontró como único factor de riesgo estar cerca de unas escaleras, las cuales posteriormente fueron cerradas y pudieron tener un adecuado control del brote. (37)

Chang en 2008, reportó control de un brote de *Aspergillus* asociado a construcción después de declarar el inicio del brote por la aparición de cinco casos en un solo mes. Se realizó reubicación de los servicios de oncología en el día al edificio hospitalario principal, cierre de puertas y ventanas, vigilancia de limpieza, uso de mascarillas de alta eficiencia al salir del hospital. Como método de vigilancia tomaron muestras del aire del sitio de estancia de pacientes para evaluación de crecimiento de hongos. Los pacientes de alto riesgo recibieron manejo con voriconazol profiláctico. Se realizó una evaluación después de implementar estas medidas y solo se documentó un caso de Aspergilosis probada en un paciente que no recibió profilaxis con voriconazol. (38)

Berthelot en 2006, presentó un seguimiento de siete años posterior al brote de aspergilosis asociado a construcción. Las medidas instauradas fueron inspección periódica de sistemas tratamiento de aire en las áreas de paciente de alto riesgo. Se aseguraron adecuados recambios aéreos, y diferenciales de presión para eliminar residuos. Se realizó una vigilancia activa con el fin de eliminar la acumulación de polvo de las superficies a limpiar y los ductos de aire. En las habitaciones de los pacientes de alto riesgo de adquirir la infección permanecieron con las puertas cerradas.

Se implementó de forma adicional educación al personal de salud sobre los peligros de la infección nosocomial por *Aspergillus* y se eliminó la exposición de pacientes de alto riesgo para aspergilosis a fuentes de este hongo como son comidas contaminadas, plantas y flores. Para asegurar que el ambiente estuviera sin contaminantes se colectaron muestras ambientales de fuentes potenciales por métodos apropiados.

Para cada proyecto de construcción, sellamiento con barreras plásticas temporales , separación entre las áreas de cuidado del paciente y las áreas de

construcción para prevenir la entrada de polvo , mantener aire con presión negativa en los sitios de construcción dentro del hospital, humedecer con agua durante el trabajo de demolición , limitar el movimiento de pacientes y re direccionar los peatones entre las áreas de construcción y las de cuidado de paciente para limitar la entrada de aire contaminado, uso de mascarillas de alta eficiencia en los pacientes inmunosuprimidos cuando se desplazan a zonas cercanas de trabajo de construcción , definir la estrategia de reapertura de unidades renovadas en riesgo , verificando sistemas de filtración de aire, limpieza del sitio de trabajo y tomar muestras para análisis microbiológico de las superficies, y adecuada limpieza de áreas nuevas antes de admitir pacientes.

Con la realización de éstas medidas la incidencia acumulativa de AI en el área de hematología disminuyó de 0.85% (1.19/1000 pacientes días) en 1993 a 0.28% (0.21/1000 pacientes días) en 2001 ($p = 0.02$); y no se encontró correlación entre la densidad anual de incidencia de Aspergilosis y el número de proyectos de construcción del hospital ($r = 0,59$). (39)

Cooper en 2003, realizó un estudio para evaluar el impacto de la construcción en un periodo de 16 semanas en el 2001, en el diagnóstico de Aspergilosis invasiva cuando se realizan medidas de protección ambiental adicionales. Ellos no encontraron diferencias en la incidencia de Aspergilosis invasiva entre el 2000 y el 2001, y no detectaron diferencia en los niveles de hongos patogénicos en las diferentes áreas durante construcción o sin la misma. (40)

Loschi en el 2015, publicó la experiencia de 705 episodios de hospitalización por neutropenia, durante un periodo de construcción hospitalaria en el cual se tomaron medidas preventivas mecánicas, para disminuir la contaminación aérea, y encontraron una incidencia de AI de 4.1 %, que no se había incrementado con respecto a periodos sin renovación (41)

Fournel en 2010, encontró que, durante un periodo de construcción, la instalación de un sistema de tratamiento de aire se asoció con disminución en la contaminación del aire por *Aspergillus* $p < 0,001$. Y no encontraron diferencias en la contaminación aérea, cuando se instalaron medidas protectoras ambientales aéreas. (42)

2.8. Uso de filtros de alta eficiencia. Filtros HEPA.

Nihtinen et al en 2007, evaluaron la utilidad del monitoreo de la eficacia de los filtros HEPA en una unidad de trasplante de médula ósea en Finlandia durante un proceso de construcción hospitalaria. La unidad consta de 13 camas, en la cual todas las habitaciones se encuentran con ventanas selladas y filtros HEPA en cada habitación con presión de aire positivo entre 12 y 18 kilo pascales.

Entre octubre y diciembre del 2005, se realizó un trabajo de construcción con excavación pesada en el área inmediatamente adyacente. Como medidas de

protección se construyó una barrera alrededor del área de construcción y se realizó el cierre de tres ductos de aire de ventilación, así mismo se diseñó un sistema de vigilancia de cinco pasos, en el cual se incluía monitoreo de la presión de los canales de ventilación, medida de conteo de partículas y conteo de esporas de hongos de las habitaciones de los pacientes realización de cultivos de hongos de las habitaciones de los pacientes y hacer una consignación y seguimiento de los casos de AI.

Ellos encontraron que la presión en los canales de ventilación permaneció estable a través del periodo de 12 semanas, El conteo de partículas de las habitaciones de los pacientes estuvo entre 63 y 420 partículas/l pero las partículas medidas en la entrada principal del hospital fueron significativamente más altas entre 110,806 y 292,624 partículas/l De 33 muestras tomadas del aire de los pacientes 31 fueron negativas para hongos, mientras que todas las muestras tomadas del aérea de construcción y la entrada principal fueron positivas. Durante el periodo de construcción de 12 semanas se atendieron 55 pacientes, en estos no se presentaron casos de AI en el periodo de observación. Por lo cual concluyen los autores que la permanencia de los filtros HEPA y su vigilancia es una medida efectiva para prevenir infecciones fúngicas invasivas durante procesos de construcción. (43)

Ozen en el 2016, publica un estudio cuasi experimental del uso de filtros HEPA portátiles para prevenir infecciones en pacientes con malignidades hematológicas durante periodos de construcción. Encontraron que las tasas de infección fúngica disminuyeron después de la instalación de filtros portátiles, principalmente en aquellos pacientes con leucemia linfocítica aguda y quienes tuvieran neutropenia entre uno y 14 días. (44)

Oren en el 2001, publicó la experiencia de Un hospital de Israel, en el cual durante un periodo de tres meses mientras se realizaba una construcción hospitalaria, se documentó una tasa de infección por AI del 50% en pacientes con leucemia aguda, por lo cual en los siguientes 18 meses se realizó profilaxis anti fúngica primaria con anfotericina B en infusión continua con lo cual la incidencia de AI estaba en 43%. Después de este periodo se abrió la sala de hematología que contaba con filtros HEPA y no se volvieron a presentar casos de AI, en pacientes con leucemia aguda hospitalizados en esta área, mientras que aquellos que se hospitalizaron en habitaciones regulares tuvieron una incidencia de la infección de 29%.(45)

Araujo 2008, describe en un hospital de Portugal el comportamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda antes y después de trabajos de renovación e instalación de filtros HEPA. Se revisaron 403 admisiones hospitalarias, la incidencia de infecciones fúngicas fue de 6,6% antes de los filtros y se redujo a 4.9 % ($p < 0,01$), y la incidencia de infecciones por mohos se redujo de 1,5% antes a 0 % después de los filtros HEPA ($p < 0,001$).El consumo de voriconazol y caspofungina se redujo en un 66% y 59 %

respectivamente , lo cual llevó a una reducción en 17,4%, en el costo final de los antimicóticos.(46)

2.9. Profilaxis anti fúngica.

Chabrol en 2010, publicó una cohorte retrospectiva de 257 pacientes con diagnóstico de Leucemia mieloide aguda o leucemia linfocítica aguda que recibían tratamiento con quimioterapia de inducción durante un periodo de construcción adyacente al hospital. Se consideró el inicio de profilaxis anti fúngica con voriconazol o caspofungina, la cual fue recibida por 88 pacientes. Se encontró que la incidencia de AI disminuía de 12% a 4,1% ($p=0,004$) para el grupo que recibió profilaxis primaria. (47)

Dahlen en el 2016, publicó a través de una cohorte retrospectiva, de pacientes con leucemia mieloide aguda o síndrome mielodisplásico, en los cuales se dividieron en dos grupos unos recibieron profilaxis con fluconazol y otros recibieron profilaxis con posaconazol, la incidencia al día 100 de Aspergilosis invasiva fue de 0 % para el grupo de posaconazol contra 5.7% en el grupo de fluconazol ($p=0,02$), pero no evidenciaron diferencia significativa en supervivencia global 78% vs 77%. (48)

Uno de los temores existentes con el uso de medicamentos como profilaxis primaria es el riesgo de contraer infecciones resistentes y difíciles de tratar. Pagano en el 2014 publicó la experiencia de un grupo multicéntrico italiano sobre resistencia posterior al uso de posaconazol como profilaxis primaria en Leucemia mieloide aguda. Se incluyeron 510 pacientes que recibieron posaconazol profiláctico, de los cuales 140(27%) necesitaron tratamiento sistémico anti fúngico, el 80 % lo realizó con una aproximación empírica y solo en 6 pacientes 5% fueron como parte de una terapia dirigida. La mortalidad del grupo fue de 4%, Ellos concluyeron que la profilaxis con posaconazol no modifica la eficacia de tratamientos anti fúngicos sistémicos subsecuentes.(49)

2.10. Costos de atención de pacientes con Infección fúngica invasiva.

Sho et al en el 2015, realizaron un estudio de costo beneficio, para evaluar el uso de fluconazol, posaconazol o itraconazol como profilaxis primaria de infecciones fúngicas invasivas en pacientes con leucemia mieloide aguda o síndromes mielodisplásico en Corea de Sur. Tomaron una cohorte de pacientes entre el 2010 y el 2013 evaluaron el costo médico de acuerdo al tratamiento anti fúngico y el desarrollo de infección fúngica invasiva y sobrevida.

De la cohorte hicieron un estudio anidado de casos y controles encontrando una disminución en la incidencia de Infección fúngica invasiva en el grupo de posaconazol (3% vs 14 % $p=0,009$) y disminución en el inicio de tratamiento anti fúngico empírico (12 % vs 46%), y el costo de atención no fue estadísticamente diferente entre el uso de profilaxis con ninguno de los

medicamentos. El costo diario de medicamentos fue menor para el grupo de posaconazol, debido a que los costos de infección fúngica probada y probable eran muy altos, ellos consideran el uso de posaconazol como costo benéfico para profilaxis primaria de tratamiento anti fúngico en pacientes con malignidades hematológicas de alto riesgo.(50)

Chan en el 2016, realiza un estudio de Costo efectividad para el uso de posaconazol vs itraconazol o fluconazol en pacientes con leucemia mieloide aguda o síndrome mielodisplásico en Asia, encontrando que existe un costo incremental de \$US 16,148 por infección fúngica invasiva abolida y para supervivencia se encontró un descuento de 0.07 años de vida salvados, por lo cual consideran una estrategia costo efectiva. (51)

Zhao en el 2015, realiza un meta análisis de los ensayos clínicos aleatorizados para evaluar la profilaxis con fluconazol , itraconazol, posaconazol y voriconazol, mirando como desenlace de interés incidencia de infección fúngica invasiva y muerte, encontraron 21 ensayos clínicos con datos de 5,505 pacientes , el posaconazol fue mejor que fluconazol OR 0.35 (IC 95% 0.16 a 0.73) y que el itraconazol OR 0.25 (IC 95% 0.06 a 0.97) pero no significativo con voriconazol para prevención de infecciones, y fue superior en la disminución en todas las causas de muerte. Se realizó un estudio de costo efectividad encontrando que la relación del incremento de costo efectividad para itraconazol era más bajo que para posaconazol \$12,546 dólares de Singapur contra \$ 26,817 dólares de Singapur por IFI prevenida y de \$5,844 vs \$12,423 por año de vida salvado. Concluyeron que tanto el posaconazol como el itraconazol eran costo efectivas para el sistema de salud de Singapur .(52)

Fung en 2015, publicó en meta análisis de nueve estudios en el que se compara el uso de terapia anti fúngica empírica con terapias anticipatorias para prevención de infecciones fúngicas invasivas. Se encontró una disminución en la exposición a hongos con la terapia anticipatoria RR 0.48(IC 95% 0.27-0.85) con disminución no estadísticamente significativa de Mortalidad relacionada con infección fúngica RR 0.82 (IC 95% IC 0.36 - 1.87) y mortalidad global RR 0,95 (IC 95% 0.46 - 1.99). Pero la terapia anticipatoria costó \$324 dólares menos que el tratamiento empírico.(53)

Heng en el 2013, publica un estudio de evaluación económica del uso de profilaxis primaria con posaconazol, fluconazol o voriconazol en pacientes con Leucemia mieloide aguda que recibieran tratamiento de consolidación. Analizaron 106 pacientes, encontraron tres infecciones fúngicas invasivas, todas en el grupo de posaconazol. Los pacientes que recibían posaconazol tenían las tasas más altas de intolerancia que requirió cese de medicamento en 13% vs 7% comparado con fluconazol y voriconazol. Se encontró que el uso de fluconazol era ahorrador de costos, disminuía \$8430 dólares australianos por paciente contra \$3681 del posaconazol comparado con el uso de voriconazol. Por lo cual concluyeron que en tratamiento de consolidación el uso de fluconazol es más costo efectivo. (54)

Papadopoulos en el 2013, desarrolló un modelo económico para evaluar el costo efectividad del uso de posaconazol vs tratamiento estándar (fluconazol/itraconazol) para prevención de infecciones fúngicas invasivas, el cual fue adaptado al menos a once países. El modelo predice que el uso de posaconazol incrementa los años de vida salvados entre 0,016 . 0,1, y en la mayoría de países prolonga la sobrevivida y es ahorrador de costos.(55)

3. Hipótesis.

Hipótesis nula: No existe diferencia en los resultados de costo efectividad entre las diferentes medidas realizadas para disminuir el riesgo de AI en los pacientes con leucemia linfocítica y mieloide aguda durante la construcción hospitalaria,

Hipótesis alterna: Existe diferencia en los resultados de costo efectividad entre las diferentes medidas realizadas para disminuir el riesgo de AI en los pacientes con leucemia linfocítica y mieloide aguda durante la construcción hospitalaria

4. Objetivos.

4.1. Objetivo General

Realizar un análisis de costo efectividad comparando el uso de medidas de control ambiental, la construcción de habitaciones con filtros HEPA o el uso de profilaxis con posaconazol, en la prevención de aspergilosis invasiva en pacientes mayores de 14 años con diagnóstico de leucemia linfocítica y mielocítica agudas durante el proceso de construcción hospitalaria.

4.2. Objetivos específicos.

- 4.2.1. Evaluar la incidencia de AI en los pacientes sin medidas de control ambiental o en aquellos que recibieron algún tipo de intervención (Medidas de control ambiental- profilaxis anti fúngica - Hospitalización en habitaciones con filtros de alta eficiencia y presión positiva) en pacientes hospitalizados con diagnóstico de leucemia aguda
- 4.2.2. Estimar los costos de atención incurridos por cada una de las medidas instauradas para disminuir la incidencia de AI en pacientes hospitalizados con diagnóstico de leucemia aguda durante el periodo de construcción hospitalaria
- 4.2.3. Estimar los costos diferenciales de los pacientes con diagnóstico de AI con aquellos que no presentaron la infección con el fin de determinar costo atribuible a infección por *Aspergillus sp.*
- 4.2.4. Evaluar la relación costo - efectividad incrementada de cada una de las medidas realizadas para disminuir AI durante la construcción.
- 4.2.5. Hacer un análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico de los resultados de costo-efectividad obtenidos.

5. Diseño metodológico.

5.1. Enfoque metodológico.

Estudio con enfoque cuantitativo por qué busca explicaciones, es cuantificable y trata de generalizar resultados.

5.2. Tipo de estudio.

Se trata de un estudio de evaluación económica de tipo análisis de costo efectividad realizado desde la perspectiva del sistema de salud. La efectividad fue evaluada como parte de una cohorte retrospectiva de pacientes con diagnóstico de base de leucemia aguda que, durante el proceso de construcción ambiental, fueron expuestos a diferentes medidas con el fin de disminuir el riesgo de AI.

5.3. Población.

Para el estudio se consideró incluir a la población de mayor riesgo de presentar AI. Por tal razón ingresaron todos los pacientes mayores de 14 años con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda o leucemia mieloide aguda detectados en el servicio de hospitalización del Hospital Pablo Tobón Uribe entre el primero de agosto del 2013 y el 31 de diciembre del 2015.

Los pacientes ingresados al estudio deberían tener una hospitalización mayor de 5 días y no tener infección aspergilar previo a la hospitalización. todos fueron seguidos durante toda su hospitalización hasta el momento del alta , momento en el cual se categorizaba si había presentado AI de acuerdo a los criterios de la EORTC como posible, probable o probada (15)

Durante este periodo de tiempo hubo una construcción de una nueva torre hospitalaria adyacente al área de hospitalización actual. El inicio de la construcción fue el primero de agosto del 2013, Las medidas de protección

ambiental se iniciaron el primero de abril del 2014 y continuaron durante todo el transcurso del seguimiento del estudio hasta su finalización el 31 de diciembre del 2015.

5.4. Alternativas de comparación.

Para el primer análisis de efectividad la población fue categorizada en dos grupos el primero utilizado como grupo control se denominó No realización de medidas de control ambiental. El segundo grupo se llamó Medidas de protección ambiental e incluía todas las intervenciones realizadas para disminuir el riesgo de AI. Las medidas de control ambiental se encuentran descritas en el Anexo 1.

Después de documentar la efectividad de las medidas realizadas en conjunto (Medidas de protección ambiental) se dividió el análisis en cuatro categorías diferentes de acuerdo a la intervención realizada así:

- No medidas de protección ambiental. (se usó como medición basal)
- Medidas de protección ambiental sin uso de posaconazol (todas las medidas realizadas para mitigación de polvo y disminución del contacto con polvo de los pacientes en riesgo)
- Medidas de protección ambiental con posaconazol. (Pacientes que recibieron todas las medidas de protección ambiental descritas anteriormente y adicionalmente se realizó profilaxis primaria con posaconazol)
- Pacientes hospitalizados en habitación con filtros HEPA y presión positiva (Se consideraron todos los pacientes que estuvieron hospitalizados en habitaciones con estas características, independiente si habían recibido o no medidas de protección ambiental adicionales. estos pacientes no recibían profilaxis anti fúngica con posaconazol).

5.5. Medidas de desenlace.

Como medida para evaluación de la efectividad de la intervención se tomó incidencia de AI. Se definió como incidencia todos aquellos casos nuevos de AI sobre el total de episodios hospitalarios en cada uno los grupos de estudio.

Para el análisis se tomó cada episodio de hospitalización, realizando seguimiento desde el primer día de ingreso al hospital hasta el diagnóstico de AI, muerte por cualquier causa o alta hospitalaria.

5.6. Horizonte temporal.

Se calcularon los costos y desenlaces teniendo como base un horizonte temporal de 3 años, El seguimiento del estudio fue de 25 meses, durante el cual se encontraron 175 episodios de hospitalización. Se proyectó que en 36 meses (3 años) podrían existir 252 episodios de hospitalización de pacientes que cumplieran criterios de inclusión.

Para el cálculo de las habitaciones requeridas para tener una dotación con filtros HEPA y presión positiva, Se tomó una estancia promedio de 30 días de hospitalización con lo cual se atendía 12 pacientes al año por habitación con estas adecuaciones, y se consideró que para atender 252 pacientes en 3 años se requerirían 7 habitaciones.

5.7. Determinación de los costos

Para la estimación de los costos se solicitó al departamento financiero del hospital, los costos de las hospitalizaciones de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica y mielocítica aguda, que fueron atendidos durante ese periodo con y sin diagnóstico de aspergilosis invasiva.

Se definió el costo incremental por aspergilosis invasiva como el costo adicional incurrido asociado a la infección por *Aspergillus*, y se calculó restando el costo promedio de hospitalización de pacientes con diagnóstico de aspergilosis invasiva, del costo promedio de pacientes sin aspergilosis invasiva.

Se solicitó al departamento de ingeniería los costos adicionales incurridos, para realizar mitigación del polvo, adicionalmente se tomaron los costos por habitación de consecución y adecuación de filtros HEPA y presión positiva de acuerdo a las cotizaciones realizadas por éste departamento y el de compras.

Para el cálculo del umbral de costo efectividad para tomar decisiones se utilizó la recomendación dada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el que dice que La razón incremental de costo efectividad (ICER) se considera muy costo efectivo para el país cuando es menor a un producto interno bruto (PIB) per cápita. Cuando el valor está entre uno y tres PIB per cápita, la tecnología es costo- efectiva, y mayor de tres PIB per cápita no es costo efectiva.⁽⁵⁶⁾

El valor del producto interno bruto per cápita para Colombia se tomó de la página del DANE en el que se estimaba \$US 7,831.22 para el 2013. y se tomó el valor de cambio de dólar a \$3000. Todos los costos se expresaron en pesos colombianos del 2016.

5.8. Cálculo del tamaño de muestra.

No se realizó un muestreo se tomó toda la población que ingresaba en ese periodo con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda y mieloide aguda. Pero se calculó con el programa STATA 11.1 el número de pacientes necesarios para tener unos resultados con una confianza y un poder adecuado. Los datos utilizados para el cálculo fueron los siguientes:

- Incidencia de AI durante construcción sin medidas de protección ambiental 40%,
- incidencia de AI durante construcción con el uso medidas de protección ambiental 15%.
- Confianza del 95%
- Poder 80%
- Relación 2:1 Expuestos a medidas de control ambiental/ No expuestos.

Con estos datos, se consideró una población de 132 episodios de hospitalización, 44 para el grupo sin exposición a medidas de control ambiental y 88 para el grupo con medidas de control ambiental

5.9. Criterios de inclusión.

Pacientes mayores de 14 años con diagnóstico de leucemia aguda (leucemia linfocítica aguda o leucemia mieloide aguda) quienes tengan algún episodio de hospitalización en el Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín entre 1 de agosto del 2013 y el 31 de diciembre del 2015.

5.10. Criterios de exclusión.

5.10.1. Pacientes con diagnóstico de Aspergilosis invasiva realizado en ésta u otra institución antes de la primera internación.

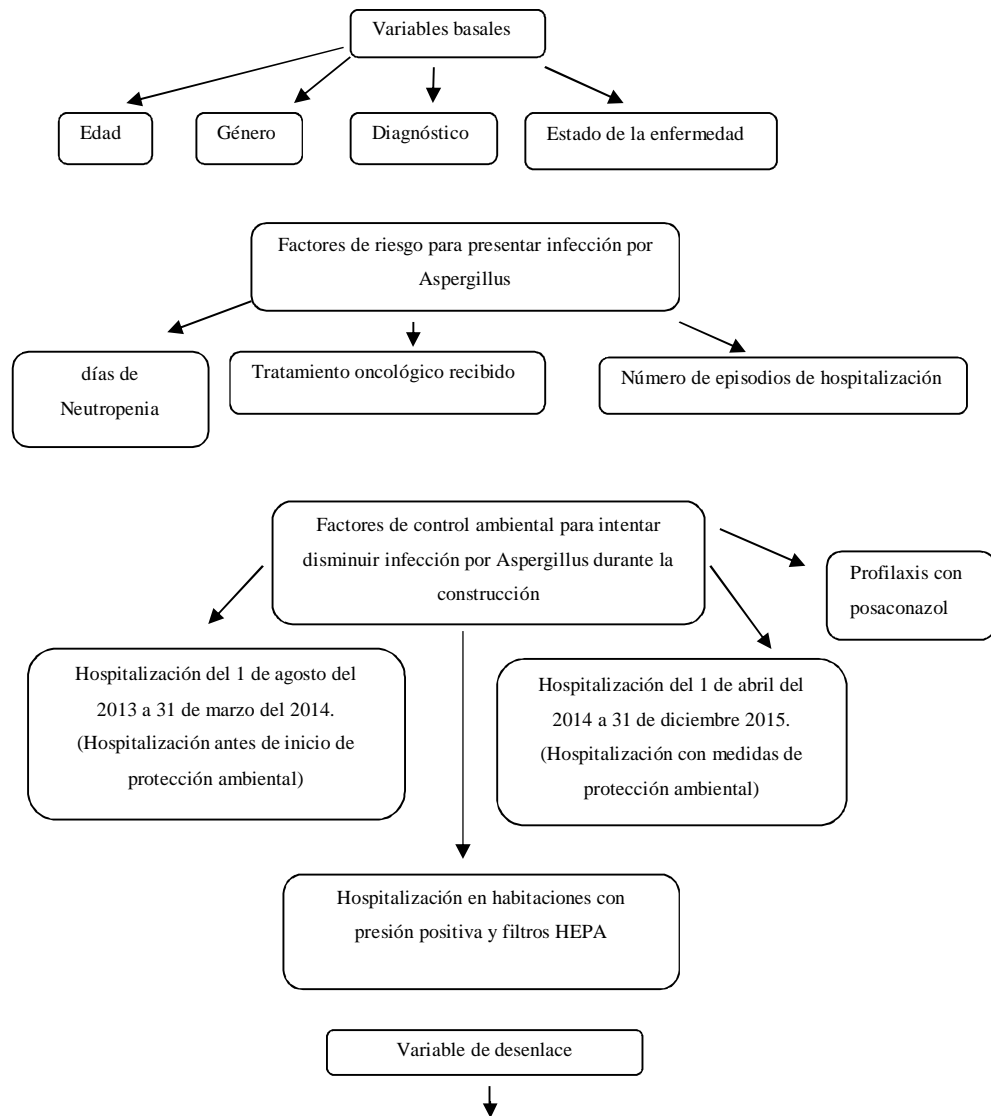
5.10.2. Pacientes que no tengan por lo menos un episodio de hospitalización mayor de 5 días.

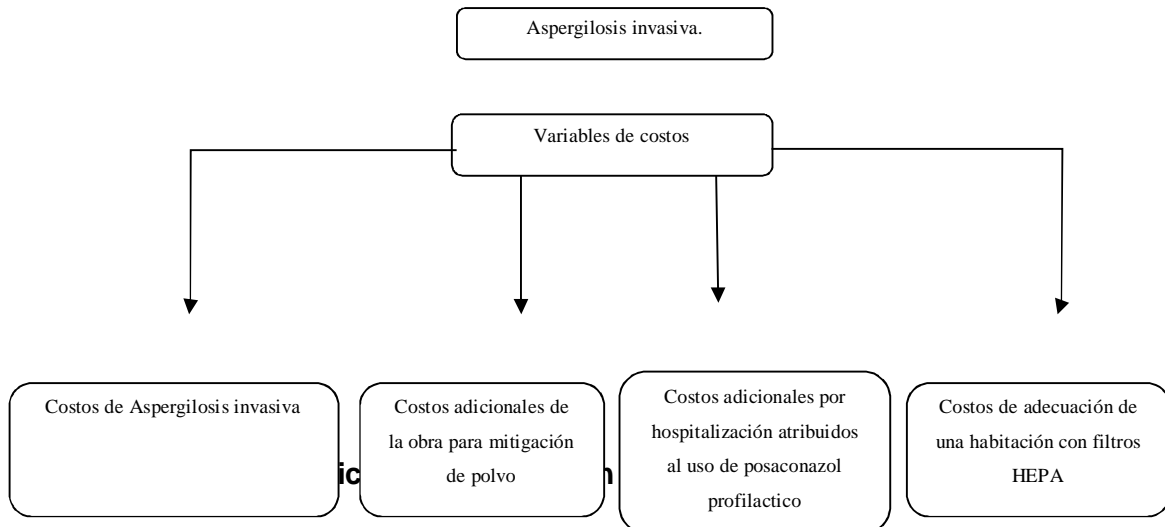
5.11. Descripción de las variables.

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Nivel de medición	Operacionalización
Edad	Edad en años cumplidos en el momento del ingreso al estudio.	Cuantitativa continua	Razón	Edad en años cumplidos
Sexo	Género del paciente	Cualitativa	Nominal	1. Mujer. 2. Hombre
Diagnóstico	Enfermedad de base por la que recibe tratamiento	Cualitativa	Nominal	1. Leucemia linfocítica aguda 2. leucemia mieloide aguda
Estado de la	Estado en el que se			1. Diagnóstico

enfermedad	encuentra su enfermedad oncológica de base	Cualitativa	Nominal	2.Remisión completa. 3. Recaída.
Tratamiento oncológico recibido	Tratamiento recibido con quimioterapia	Cualitativa	Nominal	1. Quimioterapia de inducción. 2. Quimioterapia de consolidación. 3. Quimioterapia de rescate. 4. Tratamiento paliativo. 5. Trasplante de medula ósea.
Episodios Hospitalización	Número de episodios de hospitalización previos a la actual	Cuantitativa discreta	Razón	Número de episodios de hospitalización.
Neutropenia	Número de días con neutrófilos menores de mil.	Cuantitativa continua	Razón	Número de días de neutropenia.
Hospitalización en habitación con presión positiva y filtros HEPA	Hospitalizaciones en la unidad de trasplante de médula ósea en habitación con filtro HEPA y presión positiva.	Cualitativa	Nominal	0. Si. 1. No.
Exposición a medidas de control ambiental	Hospitalización después de la fecha de inicio de medidas de control ambiental (posterior a abril del 2014).	Cualitativa	Nominal	0.Si. 1. No.
Profilaxis con Posaconazol	Recibió profilaxis anti fúngica para prevenir infección por aspergillus en esa hospitalización	Cualitativa	Nominal	0.Sí. 1.No.
Aspergilosis Invasiva	Definida según los criterios de la EORTC (como posible probada o probable) *	Cualitativa	Nominal	0.No 1. Si.
Costos	Costos del episodio de hospitalización	Cuantitativa continua	Razón	Costos en pesos del episodio de hospitalización
Días de hospitalización	Número de días de episodio hospitalario	Cuantitativa continua	Razón	Días de hospitalización
Hospitalización en cuidados intensivos	Hospitalización en el área de cuidados intensivos	Cualitativa	Nominal	0. No 1. Si
Costo asociado a mitigación de polvo	Costo incremental asumido por la obra en construcción con el fin de disminuir la cantidad de polvo	Cuantitativa continua	Razón	Costos en pesos adicionales asumidos para mitigación de polvo
Costos para implementación de habitación con filtros HEPA	Costos requeridos para implementación de una habitación con filtros HEPA y presión positiva	Cuantitativa continua	Razón	Costos en pesos para adecuación de habitación con filtros HEPA

5.11.1. Diagramación de variables.





El estudio se realizó en el Hospital Pablo Tobón Uribe entre el primero de agosto del 2013 y 31 de diciembre del 2015. Se solicitó a gestión de la información de la institución los datos de pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda y leucemia linfocítica aguda que tuvieron algún episodio de hospitalización durante éste periodo. A partir de ahí se definieron los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión. Se realizó una revisión de la historia clínica para tomar los datos de manera retrospectiva de las variables a medir.

Se usó como fecha de inicio a la exposición a obras de construcción el primero de agosto del 2013 y como fecha de inicio de medidas de protección ambiental para disminuir el riesgo de infección fúngica el primero de abril del 2014.

Las medidas de protección ambiental instauradas por el Hospital fueron solicitadas al departamento de Ingeniería y verificadas en su implementación por el comité de Infecciones de la institución.

Posterior a la recolección de la información los datos fueron ingresados en una base de datos de Excel, y posteriormente se realizó un análisis estadístico con el programa SPSS 19.1. El análisis de costo- efectividad fue realizado en Excel construyendo un modelo de análisis de decisiones, en el que se calculan los efectos y los costos asociados con los eventos en cada una de las intervenciones evaluadas.

5.13. Plan de análisis.

Para el análisis descriptivo inicial a las variables cuantitativas se les realizó medidas de tendencia central y de dispersión. Con las variables cualitativas se calcularon frecuencias absolutas y relativas.

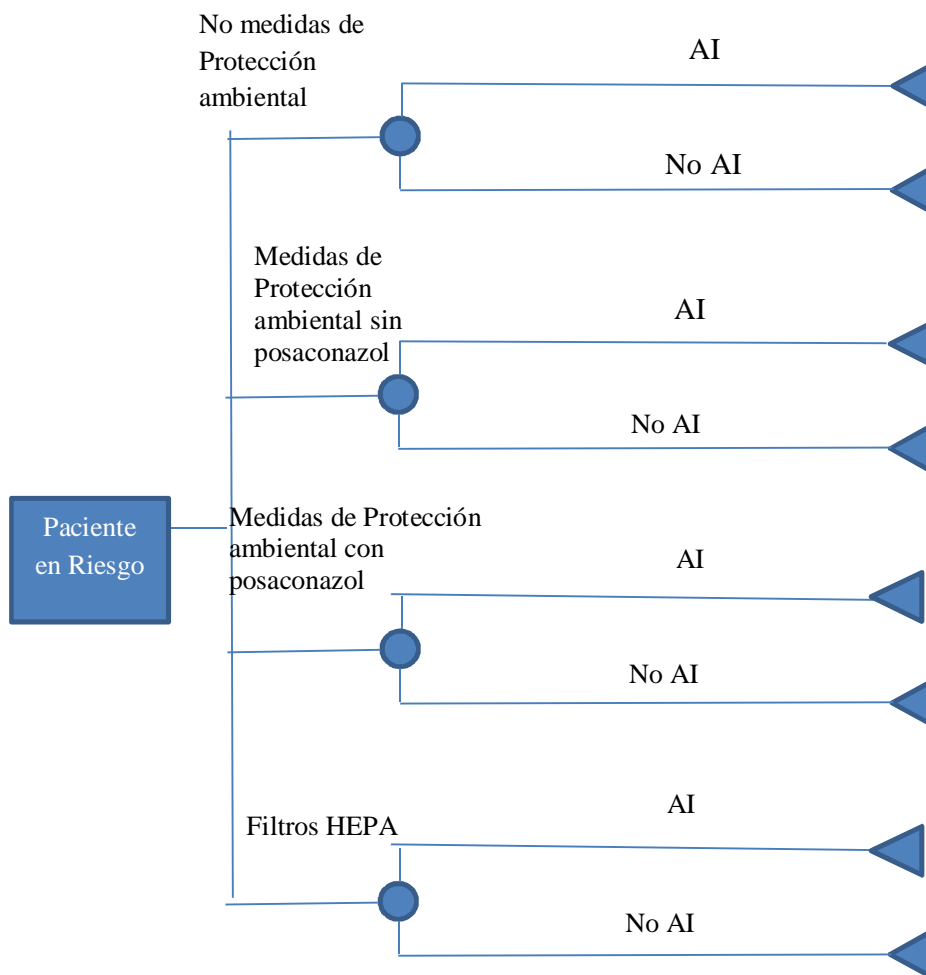
En el análisis bivariado se verificó la asociación de 2 variables nominales mediante la prueba de Chi cuadrado, y para las variables cuantitativas en el

análisis de costos se utilizó prueba no paramétrica de U Mann Withney. Y el test de Kruskal Wallis para comparar más de 2 variables.

Para ajustar la asociación de exposición a construcción con otros factores de riesgo conocidos se realizó un análisis multivariado mediante una prueba de regresión logística para determinar el Odds ratio con intervalos de confianza del 95%.

En el estudio económico se utilizó un modelo de árbol de toma de decisiones en el que se dividió en cuatro brazos de acuerdo a cada una de las intervenciones realizadas; se evaluaba su desenlace como Aspergilosis invasiva, o no presencia de AI, así:

5.13.1. Esquema de modelo de árbol de toma de decisiones



Se calculó el costo total por intervención de la siguiente manera: primero se calculó el costo incremental de aspergilosis invasiva en cada una de las intervenciones, al multiplicar el costo incremental por presentar AI, por la incidencia de AI en cada grupo. El costo total de las medidas de protección ambiental se dividió por el número de pacientes expuestos en el horizonte temporal propuesto para calcular el costo por paciente de este parámetro.

Para el costo total de adecuación de filtros HEPA, se tomó el costo unitario de adecuar una habitación y se multiplicó de acuerdo al cálculo realizado de habitaciones necesarias para atender esa población, posteriormente se adicionó el costo de instalación cada uno de los filtros por habitación, se adiciono el valor del recambio del filtro HEPA que se debe realizar cada 18 meses , (que para un horizonte de tiempo de tres años fue de un cambio) y finalmente se adicionó el costo de mantenimiento mensual por habitación.

Se aplicó una tasa de descuento del 3 % anual, para el costo de mantenimiento de las habitaciones HEPA, el resto de mediciones de costos no tuvieron descuento debido a que fueron intervenciones de pago único inicial o episodios durante el proceso hospitalario con seguimiento menor de un año en cada uno de los casos.

El costo de la profilaxis con posaconazol se realizó disminuyendo el costo promedio de hospitalización de las pacientes que utilizaron profilaxis con posaconazol menos el costo promedio de los pacientes que no usaron profilaxis. Todos estos costos se sumaron y se reportó el costo total por intervención.

Se calculó el ICER para las cuatro alternativas utilizando como comparador el no tener intervención (grupo denominado No medidas de protección ambiental) Su cálculo se hizo considerando en el numerador la diferencia de costos de ambas alternativas y en el denominador la diferencia de sus eficacias.

$$ICER = \frac{\text{Costo total de la alternativa} - \text{Costo total del comparador}}{\text{Eficacia de la alternativa} - \text{Eficacia del comparador}}$$

Análisis de sensibilidad

Se hizo un análisis de sensibilidad probabilístico y univariado para los parámetros epidemiológicos, la eficacia de las intervenciones y los costos incluidos en el modelo. Para el análisis de sensibilidad probabilístico se realizó una simulación de Monte Carlo con mil iteraciones, con el fin de evaluar cada

uno de los valores esperados en la distribución de los costos y las probabilidades de ocurrencia de AI en cada alternativa de manejo.

Para los costos de cada una de las intervenciones se asumió una distribución Gamma teniendo en cuenta la asimetría propia de estos. Los parámetros Alfa y Beta se calcularon a partir de la media y las desviaciones estándar de los datos reales.

Adicionalmente, se realizó un análisis de sensibilidad univariado con valores mínimos y máximos a probar, con el fin de observar el impacto de los valores extremos de los parámetros de cada variable sobre la razón de costo-efectividad incremental (ICER) de cada alternativa.

5.14. Plan de divulgación de resultados.

Los resultados de ésta investigación se esperan sean publicados en una revista internacional indexada en Pubmed.

5.15. Control de sesgos.

Para disminuir sesgo de selección, se incluyeron en el estudio todos los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda o leucemia mieloide aguda que ingresaron a la hospitalización durante todo el tiempo en que duró la construcción hospitalaria.

Como el estudio se basa en los datos de infección intrahospitalaria por *Aspergillus sp*, la cual podría ser atribuida a la construcción, se excluyeron para el análisis los pacientes con diagnóstico de este tipo de infección previo a la hospitalización o en los primeros 5 días de estancia, ya que se considera que la infección es adquirida en la comunidad y no se puede calificar durante los mismos parámetros.

Las consideraciones para las condiciones hospitalarias y tratamiento de los mismos eran tenidas en cuenta por su enfermedad de base según lo determinen los protocolos institucionales, sin tener en cuenta aseguramiento del paciente u otras condiciones sociales del mismo.

6. Consideraciones éticas.

De acuerdo a la Resolución 8430 de 1993 se consideró como una investigación sin riesgo, de revisión documental retrospectiva en la que se tomaron datos encontrados en la práctica clínica diaria de los pacientes.

Para el principio de respeto a las personas, se protegió la confidencialidad, al no usar nunca nombres ni apellidos en ninguna fase del proyecto. No se revelaron datos individuales, y los procesos de recolección los realizó un solo individuo que es el investigador principal.

El principio de beneficencia, al ser un estudio observacional retrospectivo en la que no existe intervención directa sobre los pacientes, no se considera que los pacientes que ingresen presenten algún tipo de riesgo adicional.

El principio de justicia se considera no se encuentra comprometido, debido a que ingresaron en el estudio de manera retrospectiva todos los pacientes atendidos en Hospital Pablo Tobón Uribe con diagnóstico de leucemia aguda sin consideraciones adicionales socioeconómicas.

Se contó la aprobación por el Comité de Ética y de Investigaciones del Hospital Pablo Tobón Uribe.

7. Resultados.

En el periodo del primero de agosto del 2013 a 31 de diciembre del 2015 fueron atendidos 99 pacientes con diagnóstico de leucemia aguda linfocítica y mielocítica, mayores de 14 años, de los cuales se excluyeron 13 pacientes antes del análisis por tener un diagnóstico de aspergilosis invasiva previo al ingreso a la hospitalización, quedando 86 pacientes para el estudio.

Estos 86 pacientes presentaron 175 episodios de hospitalización, de los cuales se dividieron de la siguiente manera: 62 episodios de hospitalización sin protección ambiental y 113 episodios con medidas de protección ambiental. La mediana de seguimiento para todo el grupo fue de 27 días (rango 5 a 106 días). Las características basales de los pacientes se encuentran en la tabla 1.

Se consideran grupos homogéneos, sólo mostrando las diferencias estadísticamente significativas en el sexo que fue más frecuente las mujeres en el grupo sin protección ambiental 72.6% Vs 51,3% ($p= 0,006$); neutropenia prolongada fue mayor para el grupo sin medidas de protección ambiental 62.9 % Vs 42.5% ($p=0,01$), y la profilaxis con posaconazol que solo se recibió en los pacientes que tuvieron algún tipo de protección ambiental.

Los días de hospitalización fueron mayores en el grupo que no presentó medidas de protección ambiental, la mediana de estancia fue de 25 días (rango 5 días a 106 días) comparado con la estancia de los pacientes con medidas de protección ambiental que fue de 20 días (Rango 5 días a 98 días) ($p<0,001$)

No hubo diferencia en la mortalidad en el momento del alta hospitalaria en los dos grupos con una mortalidad de 11/62 (17,7%) para el grupo sin medidas de protección ambiental y de 16/113(14,2%) para el grupo que recibió medidas de protección ambiental ($p=0.577$). Hubo una mayor hospitalización en cuidados intensivos en el grupo que no recibió medidas de protección ambiental 28,6% vs 15,2% ($p= 0,033$)

Tabla 1. Características basales de los pacientes.

	Grupo basal sin (n =62)	Intervenciones para disminuir AI (n=113)	
Edad	Mediana 32 años Rango (14 a 79)	Mediana 31 años Rango (14 - 89)	p =0.620
Sexo	17 (27.4%) Hombres 45 (72.6 %) Mujeres	55(48,7%) Hombres 58 (51,3%) Mujeres	p=0.006
Diagnóstico	LLA 39 (62.9%) LMA 23 (37.1%)	LLA 74(65,5%) LMA 39(34,5%)	p= 0.733
Estado de la enfermedad	Proceso Diagnóstico 16 (25,8%) Remisión completa 23 (37,1%) Recaída 23 (37,1%)	Proceso Diagnóstico 25 (22.1%) Remisión completa 57 (50,4%) Recaída 31 (27,4%)	p=0.223
Tratamiento recibido	Quimioterapia de inducción 14 (22,6%) Quimioterapia de consolidación 16(25,8%) Quimioterapia de rescate 14(22,6%) Manejo paliativo 15 (24.2%) Trasplante de medula ósea 3 (4,8%)	Quimioterapia de inducción 19 (16.8%) Quimioterapia de consolidación 29 (25.7%) Quimioterapia de rescate 16(14,2%) Manejo paliativo 36 (31,9%) Trasplante de medula ósea 13 (11,5%)	p=0,329
Enfermedad de injerto contra huésped	No 62 (100%) Si 0 (0%)	No 104 (92%) Si 9 (8%)	p= 0.023
Hospitalización en presión positiva	No 60 (95,2%) Si 3 (4,8%)	No 99 (88.4%) Si 13 (11,6%)	p=0,143
Profilaxis con posaconazol	No 63 (100 %) Si 0 (0 %)	No 94 (84,8 %) Si 16 (15,2 %)	P<0,001
Días de neutropenia	Mediana 10 días Rango (0-40)	Mediana 6 días Rango (0 - 63)	P=0.088
Neutropenia prolongada	Si 39 (62,9%) No 23 (37,1%)	Si 48 (42.5%) No 65 (57.5%)	p = 0.01

Incidencia de aspergilosis invasiva.

La incidencia de aspergilosis invasiva fue mayor en el grupo en el que no se realizaron medidas de protección ambiental 25,8 % vs 12,4% ($p=0,024$) comparado con aquellos con hospitalización bajo medidas de control ambiental. El riesgo relativo para AI durante medidas de control ambiental fue de RR 0.595(IC 95% 0,394; 0,897). La incidencia de AI, de acuerdo a las medidas de protección ambiental instauradas se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Incidencia de Aspergilosis invasiva de acuerdo al contexto de medidas de protección ambiental que recibió.

Incidencia de AI de acuerdo a las medidas de protección realizadas			
	Incidencia AI	Nivel de significancia	Riesgo relativo
Sin medidas de protección ambiental (n=62)	16/62 (25.8%)	P=0,024	RR 2,46 (IC 95% 1,10 a 5,46)
Con medidas de control ambiental, pero sin profilaxis anti fúngica (n=83)	12/83 (14.4%)	P = 0.574	RR 0.901 (IC 95% 0,634 a 1,280)
Medidas de protección ambiental + profilaxis anti fúngica (n=16)	1/16 (6.3%)	P=0,313	RR 0.927 (IC 95% 0,85 a 1,01)
Hospitalización en habitaciones con presión positiva y filtros HEPA (n=16)	0/16(0%)	P=0,056	RR 0,89 (IC 95% 0,84 a 0,94)

Al realizar un análisis de subgrupo de acuerdo a los pacientes que tuvieron neutropenia prolongada mayor de siete días encontramos que la incidencia de neutropenia febril para los pacientes con neutropenia menor de 7 días fue de 3/85 (3,4%) mientras que para aquellos con neutropenia prolongada fue de 28/59 (32,2%) ($p < 0,001$). En caso de que la duración de la neutropenia fuera mayor de quince días el riesgo de AI de incrementaba hasta 22/49 (44,9%).

Para el grupo que no recibió ninguna protección ambiental el riesgo de AI para pacientes con neutropenia prolongada fue de 16/39 (41%) comparado con el

grupo que recibió algún tipo de protección ambiental que fue de 12/48 (25%) ($P=0,001$), mientras que si no existía neutropenia prolongada fue de 1/24(4,2%) y 2/64 (3,1%) respectivamente.

De acuerdo al tipo de protección ambiental recibida el riesgo de AI en pacientes con neutropenia prolongada fue de 0/7 (0%) en caso de recibir posaconazol y neutropenia menor de 7 días y de 1/9 (11,1%) ($p<0,001$) en caso de neutropenia prolongada, para los pacientes con hospitalización en filtros HEPA no presentaron AI en ninguno de los casos, cinco sin neutropenia prolongada y nueve con neutropenia prolongada. Y para aquellos que recibieron medidas de protección ambiental sin posaconazol cuando la neutropenia era menor de 7 días la incidencia de AI era 3/53 (5,6%) comparado con 10/30 (33,3%) cuando la neutropenia fue prolongada ($p<0,001$)

Al realizar el análisis multivariado, se encontraron como factores de riesgo para presentar AI. No recibir medidas de control ambiental OR 2,99 (IC 95% 1,20; 7,41) ($p=0,018$), y neutropenia mayor de 7 días OR 9,95 (IC 95% 2,86: 34,96) ($p<0,001$).

Evaluación de costos

El costo incremental por presentar diagnóstico AI fue de \$ 19,714,730 pesos por episodio de hospitalización.

El costo adicional incurrido durante la construcción como parte de las medidas de protección ambiental fue de \$ 266,000,000 (Rango \$ 305,900,000 a \$ 226,100,000; DE 20,357,143).

El costo de adecuación de filtros HEPA en las habitaciones se dividió de la siguiente forma:

- Adquisición de con filtros HEPA y presión positiva por habitación \$90,779,172 (Rango \$99,857,089 a \$ 81,701,255; DE 4,631,590).
- Instalación de filtros HEPA en cada habitación \$1,500,000
- Cambio de filtro HEPA (cada 18 meses) Un cambio en el periodo de tres años \$1,700,000 por habitación.
- Mantenimiento mensual por habitación. \$35,000

El costo incremental por episodio de hospitalización por recibir profilaxis con posaconazol fue de \$ 31,214,858 (Rango \$34,336,344 a 28,093,372; DE 1,592,595).

Se calculó el costo de cada una de las intervenciones por número de pacientes en el horizonte de tiempo de tres años (252 pacientes) encontrando un costo incremental por infección aspergilar de \$5,585,183 para el grupo de no medidas de protección ambiental, comparado con no \$2,848,778 al realizar solo medidas de protección ambiental, \$1,232,170 utilizando profilaxis con posaconazol y \$0 en las habitaciones con filtros HEPA.

El costo total por paciente al sumar el costo incremental por infección por *Aspergillus* y las medidas realizadas de intervención se encuentra en orden de mayor a menor de la siguiente forma \$33,502,584 para el grupo de profilaxis con posaconazol, \$5,585,183 al no realizar medidas de protección ambiental, \$3,904,334 para la realización de medidas de protección ambiental y de \$ 3,748,309 para el grupo de filtros HEPA. Los costos de acuerdo al grupo de intervención, por paciente se presentan en la tabla 3.

Tabla 3. Costos por paciente de acuerdo al grupo de intervención

	No medidas de protección ambiental	Medidas de protección ambiental sin posaconazol	Medidas de protección ambiental con posaconazol	Filtros HEPA
Efectividad	* 74.2%	85.6%	93.8%	100.0%
Costo Incremental paciente con AI	\$ 5,585,183	\$ 2,848,778	\$ 1,232,171	\$ 0.0
Costo medidas de protección ambiental	\$ 0.0	\$ 1,055,556	\$1,055,556	\$ 1,055,556
Costo profilaxis con posaconazol	\$0.0	\$0.0	\$ 31,214,858	\$0.0
Costo adquisición de filtro HEPA por habitación	\$ 0.0	\$ 0.0	\$0.0	\$ 2,692,754
Costo Total	\$ 5,585,183	\$ 3,904,334	\$ 33,502,584	\$ 3,748,309

* Esta medida está dada por no intervención adicional y es tomada como el inverso de la incidencia de AI.

La relación de costo efectividad media fue inferior para los grupos de filtros HEPA, y medidas de protección ambiental sin profilaxis anti fúngica. Al realizar las medidas de la relación costo efectividad incremental, se encuentra que las medidas de adecuación de filtros HEPA y medidas de protección ambiental sin profilaxis anti fúngica son ahorradoras de dinero, y el uso de profilaxis anti fúngica con posaconazol tiene un costo incremental de \$ 126,437,505 pesos colombianos por hospitalización para prevenir un episodio de AI. La relación de costo efectividad media y la relación costo efectividad incrementada se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Costo efectividad media y Costo efectividad incrementada.

El ^a de costos, efectividad y la razón de costo efectividad incrementada está calculada al hacer la comparación con el no uso de medidas de protección ambiental.

	No medidas de protección ambiental	Medidas de protección ambiental sin posaconazol	Medidas de protección ambiental con posaconazol	Filtros HEPA
Relación de CE Media	\$ 7,792,916.	\$ 4,563,803.	\$ 35,736,090.	\$ 3,743,847
^a Costos		-\$1,680,849	\$27,917,401	-\$1,836,874
^a Efectividad		13,9%	22,1%	28,3%
ICER comparado a No medidas de protección ambiental		-\$12,109,863	\$126,437,505	-\$ 6,499,420

Las relaciones de incremento de costo efectividad (ICER) al ser llevadas al plano determinístico de costo efectividad, se encuentra que las estrategias de medidas de protección ambiental sin el uso de posaconazol y el uso de filtros HEPA efectivas y ahorran costos, al ubicarse en el plano de estrategias dominantes, mientras que el uso de profilaxis con posaconazol se encuentra en el plano de mayor efectividad, pero mayor costo. Figura 1

Figura 1. Plano de costo- efectividad.

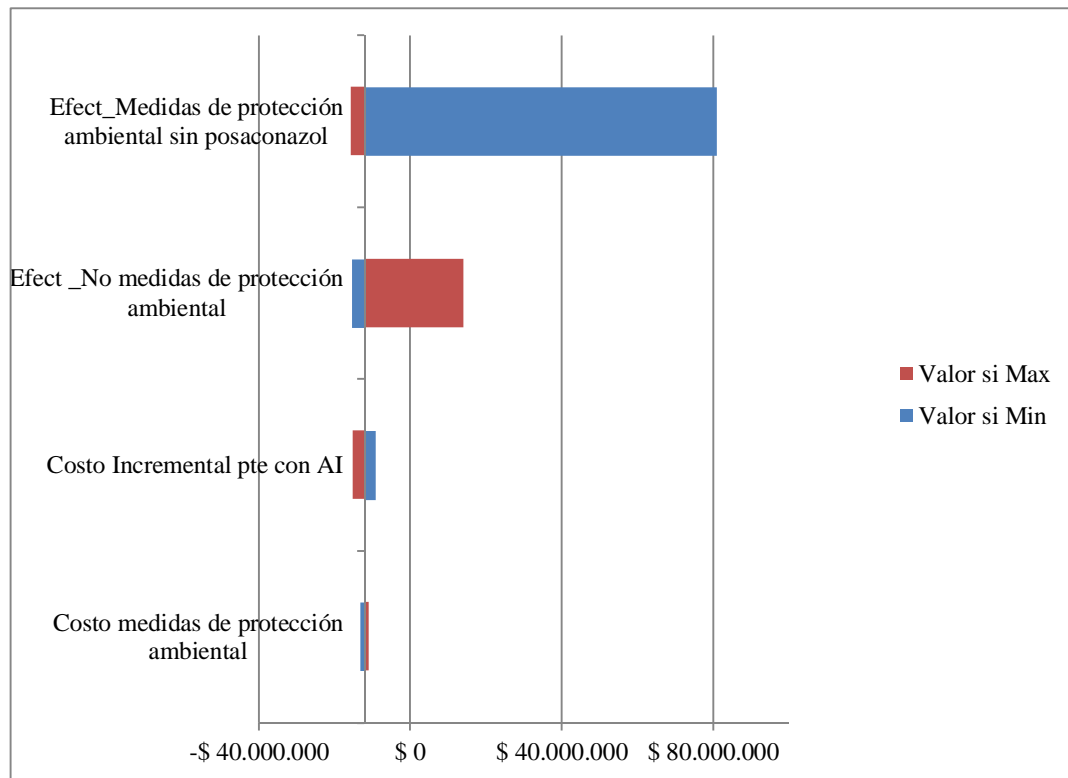


Análisis de sensibilidad univariado

En el análisis de sensibilidad univariado, al comparar las variables de no realizar medidas de protección ambiental, con las medidas de protección ambiental sin posaconazol. Se encontró que la variable de medidas de protección ambiental sin posaconazol es muy sensible a los cambios de incidencia. Cuando se utiliza el valor mínimo de efectividad se incrementa la razón de costo efectividad incremental hasta \$ 81,054,256, y al usar la efectividad máxima se disminuye el ICER hasta - \$ 15,763,189, partiendo de un valor basal de -\$ 12,109,893. No hubo cambios importantes al usar los valores máximos y mínimos de los costos.

Los cambios los podemos ver en la figura 2 diagrama de tornado.

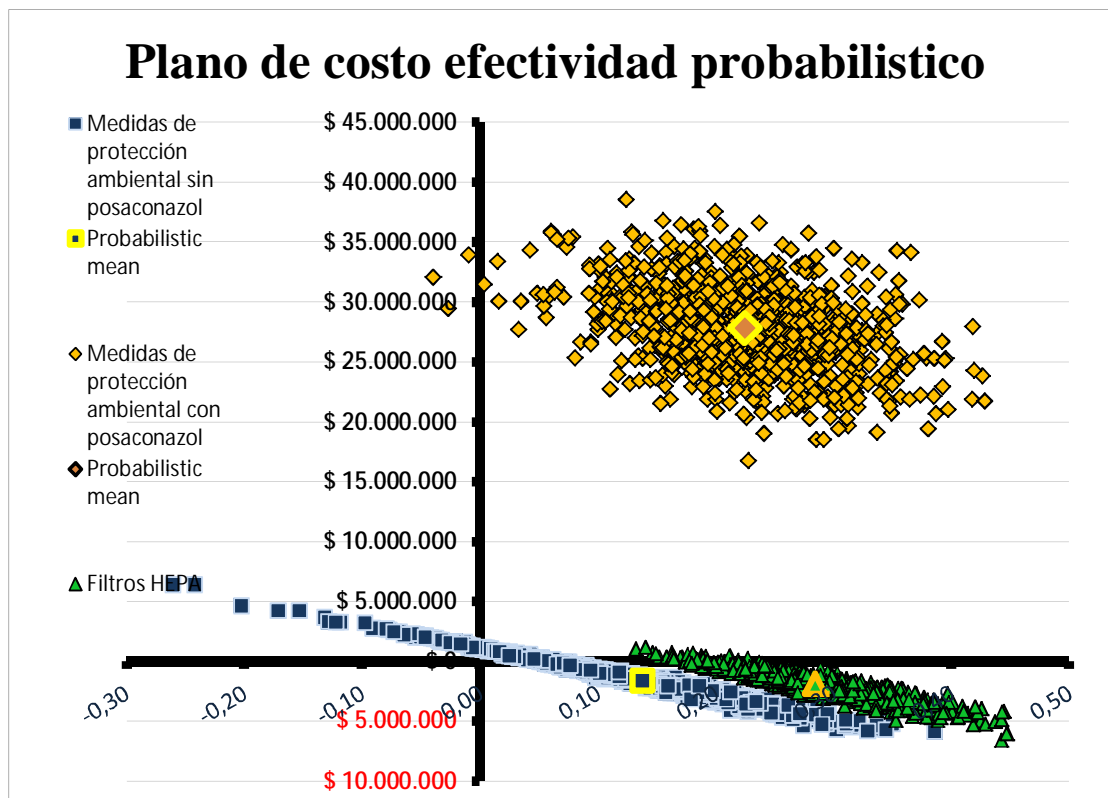
Figura 2. Análisis de tornado comparando las estrategias de no uso de medidas de protección ambiental y el uso de control ambiental sin posaconazol.



Análisis de sensibilidad probabilístico

El análisis de sensibilidad probabilístico permitió observar la robustez del modelo y se observa que de las 1,000 iteraciones hechas Se encuentran 2 estrategias denominadas dominantes en el cual se encuentran con más efectividad y menor valor, estas son el uso de medidas de protección ambiental sin posaconazol, en la que el 84,7% de las iteraciones se encuentran en el segmento II del plano (Mas efectividad/menos costo), 9,7% en el I (más efectividad/más costo), y 5,6 % en el IV (menos efectividad/más costo), y el uso de filtros HEPA en la que el 94,7 % de las iteraciones se encontraban en el segmento II del plano, y el 5,3% en el segmento I. El uso de medidas de protección ambiental con posaconazol se encuentra en el plano de mayor efectividad con mayor costo, con 99,4% de las iteraciones en el segmento I, y 0,6% en el segmento IV.

Figura 3. Plano de costo efectividad probabilística.



Si se realiza el análisis económico para el subgrupo de neutropenia prolongada encontramos que el costo incremental por paciente con AI, de acuerdo a la

efectividad del tratamiento fue de \$ 8.083.039 para el grupo que no recibió medidas de protección ambiental, \$ 6.505.861 cuando se recibía protección ambiental sin posaconazol, \$ 2.168.620 para protección ambiental con posaconazol y de \$ 0 para quienes estuvieron hospitalizados en habitaciones con filtros HEPA. EL costo total para los cuatro grupos de intervención fue de \$ 8.083.039, \$ 7.561.417, \$ 34.439.034, y \$ 3.748.309 respectivamente. Cuando se mira la relación de CE Media (costo total /efectividad) fue de \$ 13.700.067, \$11.285.696, \$ 38.695.544, \$ 3.748.309.

Finalmente, la razón de costo efectividad incrementada (ICER) fue de -\$521.623 para el grupo de protección ambiental sin posaconazol, \$87.853.315 para los que recibieron adicional posaconazol como profilaxis, y de -\$4.334.730 para adecuación de habitaciones con filtros HEPA.

8. Discusión.

En el estudio se encontró que la realización del conjunto de medidas de control ambiental fue efectiva para disminuir la incidencia de AI en pacientes con leucemia aguda durante el periodo de construcción hospitalaria. La intervención con mayor efectividad fue el estar hospitalizado en habitaciones con filtros HEPA, y en segundo lugar la profilaxis con posaconazol.

Cuando el punto a evaluar fue la relación de costo . efectividad, se encontraron dos estrategias ubicadas en el plano dominante en el que se obtiene mayor efectividad con un menor costo que el manejo estándar. El primero la adecuación de habitaciones con filtros HEPA, seguido del uso de medidas para control ambiental sin profilaxis con posaconazol. La profilaxis anti fúngica primaria resultó más efectiva que el manejo estándar y las medidas de protección ambiental, pero a un costo mayor.

El uso de profilaxis primaria con posaconazol presenta una relación de costo efectividad incremental de \$126,437,505 pesos colombianos por episodio de AI prevenido. Este valor corresponde a 5,3 veces el producto interno bruto per cápita para Colombia, lo que se encuentra por encima por el umbral sugerido por la OMS para aceptar a una intervención como algo costo efectivo, que no debe ser mayor de tres veces el PIB per cápita.

Al evaluar en el subgrupo de muy alto riesgo de presentar AI, los hallazgos de costo efectividad continúan conservándose, siendo la adecuación de filtros HEPA, y las medidas de protección ambiental sin posaconazol medidas dominantes. En estos casos el ICER para las medidas de protección ambiental se redujo de -\$12,109,863 hasta -\$521.623 y mejoró para la profilaxis con posaconazol pasando de \$126,437,505 hasta \$87,853,315, pero sigue estando más de tres veces por encima del PIB per cápita para Colombia.

Los hallazgos de efectividad son compartidos con lo reportado previamente en diferentes estudios, en donde el uso de filtros HEPA, redujo la incidencia de infección aspergilar en pacientes con leucemias agudas o trasplante de médula ósea de manera muy importante durante procesos de construcción.

Nihtinen et al en 2007, evaluaron la utilidad del monitoreo de la eficacia de los filtros HEPA en una unidad de trasplante de medula ósea en Finlandia durante un proceso de construcción hospitalaria. Durante el periodo de construcción de 12 semanas se atendieron 55 pacientes, en estos no se presentaron casos de AI en el periodo de observación. Por lo cual concluyen los autores que la permanencia de los filtros HEPA y su vigilancia es una medida efectiva para prevenir infecciones fúngicas invasivas durante procesos de construcción. (43)

Ozen en el 2016, publica un estudio cuasi experimental del uso de filtros HEPA portátiles para prevenir infecciones en pacientes con malignidades hematológicas durante periodos de construcción. Encontraron que las tasas de infección fúngica disminuyeron después de la instalación de filtros portátiles, principalmente en aquellos pacientes con leucemia linfocítica aguda y quienes tuvieran neutropenia entre uno y 14 días. (44)

Oren en el 2001, publicó la experiencia de un hospital de Israel, en el cual durante un periodo de tres meses mientras se realizaba una construcción hospitalaria, se documentó una incidencia de AI del 50% en pacientes con leucemia aguda. En los siguientes 18 meses se realizó profilaxis anti fúngica primaria con anfotericina B en infusión continua con lo cual la incidencia de AI se redujo a 43%. Después de este periodo se abrió la sala de hematología que contaba con filtros HEPA, y no se volvieron a presentar casos de AI en pacientes con leucemia aguda hospitalizados en esta área, mientras que aquellos que se hospitalizaron en habitaciones regulares tuvieron una incidencia de la infección de 29%. (45)

Araujo 2008, describe en un hospital de Portugal el comportamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda antes y después de trabajos de renovación e instalación de filtros HEPA. Se revisaron 403 admisiones hospitalarias, la incidencia de infecciones fúngicas fue de 6,6% antes de los filtros y se redujo a 4.9 % ($p < 0,01$), y la incidencia de infecciones por mohos se redujo de 1,5% antes a 0 % después de los filtros HEPA ($p < 0,001$). El consumo de voriconazol y caspofungina se redujo en un 66% y 59 % respectivamente , lo cual llevó a una reducción en 17,4%, en el costo final de los antimicóticos. (46)

En relación con los hallazgos de costo - efectividad, no hay estudios publicados en la literatura de evaluación económica para prevención de AI, durante episodios de construcción hospitalaria. En el contexto de infección aspergilar sin construcción, existen múltiples estudios de evaluación de costo - efectividad en el que comparan el uso de profilaxis con itraconazol, fluconazol y posaconazol, y consideran a este último como una terapia costo

efectiva para la implementación.(57) (50) (58) Estos hallazgos han llevado a la recomendación del uso en guías de práctica clínica como la de la sociedad americana de enfermedades infecciosas. (59)

Hay que considerar dos puntos importantes para evaluar las diferencias encontradas en nuestros hallazgos de costo efectividad con el uso de profilaxis primaria con posaconazol con la literatura publicada. El primer punto a considerar es las alternativas de comparación, y el segundo es el precio del medicamento en los diferentes mercados.

Con respecto a las alternativas de tratamiento, la gran mayoría de los estudios de costo efectividad de este tema se basan en un único ensayo clínico que compara el uso de posaconazol, itraconazol y posaconazol en pacientes con neutropenia. (60) Este ensayo clínico fue planteado como un estudio de no inferioridad, los resultados mostraron una incidencia de AI de 2% para el grupo de posaconazol comparado contra 8% para el grupo combinado de fluconazol e itraconazol ($p < 0,001$), con una mayor toxicidad en el tratamiento con posaconazol.

El fluconazol, ampliamente usado en la profilaxis primaria en pacientes con leucemias agudas y trasplante de médula ósea no tiene ninguna actividad para el manejo de hongos tipo mohos con el *aspergillus sp*, debido a resistencia intrínseca al mismo. Su función está limitada a tratamiento o prevención de infecciones por levaduras como es la *cándida*.(61) El uso de itraconazol ha sido evaluado en algunos ensayos prospectivos pero los resultados de eficacia son limitados al no incluir pacientes de con alto riesgo de aspergilosis. (62) (63) Además se ha encontrado que la efectividad de este medicamento se ve comprometida por tener una biodisponibilidad errática con una dosis limitante asociada a toxicidad. (64) (65)

De acuerdo con estos datos es probable que el posaconazol tenga una eficacia superior a otros agentes farmacológicos para prevenir AI. Sin embargo, no existen estudios clínicos que realicen comparación con medidas no farmacológicas como lo realizamos nosotros en el que se dan gran importancia al control ambiental, con el fin de disminuir la exposición de polvo a los pacientes con riesgo de presentar AI. De acuerdo con lo expuesto anteriormente la eficacia de estas medidas parece ser superior al enfoque farmacológico principalmente en el contexto de construcción.

Como segundo punto que puede explicar las diferencias de costo efectividad con el uso de posaconazol, es el precio de los medicamentos. Este antimicótico no se encuentra para el 2016 como parte de los medicamentos que recibieron regulación de precio por parte del ministerio de salud de Colombia. En 2011 en un análisis de precios de seis medicamentos monopólicos en América Latina se estableció que el precio relativo en Colombia es mayor entre un 20% y un 147%. (66) Aunque el posaconazol no fue uno de los medicamentos estudiados, podría suceder que los precios de

este medicamento en especial sean especialmente altos, debido a que en el momento no cuenta con medicamentos genéricos.

En Colombia Cárdenas en el 2008, publicó un a búsqueda de *Aspergillus sp*, de acuerdo a cultivos realizados en diferentes áreas de un hospital universitario. Se encontró aislamiento de *A. flavus*, *A. niger*, *Aspergillus versicolor* y *Aspergillus terreus* incluso en el área de trasplante de médula ósea, por lo que consideran extremar la vigilancia epidemiológica en los pacientes de alto riesgo. (67) No encontré reportes de asociación de AI con procesos de construcción hospitalaria.

En nuestro país al igual que en otros países estamos viviendo un cambio epidemiológico, y una transición demográfica con aumento progresivo de los pacientes mayores, tendencia a inversión de la pirámide poblacional y aumento de las enfermedades crónicas. Esto hace que los costos de la atención en salud sean cada vez mayores.

Existen enfermedades denominadas de alto costo en la atención, dentro de las cuales se encuentra los pacientes con leucemia aguda que requieren una inversión grande por parte del país para el tratamiento. Un porcentaje importante de los gastos invertidos en este tipo de pacientes es el requerido para la prevención o tratamiento de enfermedades infecciosas oportunistas, que además producen una alta mortalidad.

Si nos quedamos en el contexto de acuerdo al manejo basado en la evidencia, y seguimos las recomendaciones de guías o análisis de costo efectividad extranjeros, la opción óptima de tratamiento sería el uso de profilaxis primaria con posaconazol. Pero en este estudio una documentamos una alternativa con mayor efectividad y ahorradora de costos para el sistema, pero que requiere una inversión inicial muy importante, en la que en la situación actual de los hospitales en Colombia es difícil realizar esa inversión.

Si nos atenemos al uso de medicamentos para manejo o profilaxis de AI, este gasto no se encuentra cubierto por los aseguradores, ya que ni el voriconazol ni el posaconazol se encuentran dentro del plan obligatorio de salud así que para pacientes del régimen subsidiado debe ser pagado por los entes territoriales y el régimen contributivo por el FOSYGA. De acuerdo a cifras publicadas por el ministerio de salud en 2015, para el año 2014 el valor aprobado para el recobro al FOSYGA fue de \$ 2,1 billones, de los cuales el 77% corresponde a medicamentos. Para leucemias específicamente en ese año se recobraron \$ 91,131 millones.(68)

Dentro de la política integral de atención en salud (PAIS) publicada por el ministerio de salud en 2016, existe un apartado que habla sobre gestión integral del riesgo en salud. Esta gestión es una estrategia para anticiparse a las enfermedades y traumatismos para que no se presenten o, si se tienen detectarlos y tratarlos precozmente para impedir o acortar su evolución y sus consecuencias. Se definen 16 grupos de riesgo divididos, dentro de los cuales

uno de ellos es la población con riesgo o presencia de cáncer en el que se priorizan 8 patologías entre las que se encuentran las leucemias.(69)

Poniendo en conocimiento esta situación el Ministerio debe considerar la centralización de la atención de este grupo de pacientes en unos pocos centros por ciudad, colaborar para realizar inversión en infraestructura para adecuación de centros con habitaciones con filtros HEPA. con el fin de reducir infecciones oportunistas que afectan la calidad de la atención, aumentan la mortalidad y así mismo aumentan los costos a un sistema de salud que se encuentra en una situación difícil para la sostenibilidad.

Como debilidades en el estudio se encuentra que la efectividad no se tomó como parte de un ensayo clínico aleatorizado, lo cual puede llevar a problemas en la interpretación debido a que se pueden incurrir en sesgos de selección, sin embargo, se adapta mejor a las características propias de la población real, y los costos fueron tomados de manera individual por paciente y no de manera agregada, lo que nos da una información más exacta de los mismos. Otras posibles fuentes de errores es que la incidencia de AI pudiera variar de acuerdo a la cantidad de polvo en el medio ambiente, y esta pudo ser diferente en cada una de las etapas del proceso constructivo (Excavación, crecimiento etc.).

En conclusión, se considera que la estrategia más efectiva para reducción de infección por *Aspergillus sp.* durante procesos de construcción hospitalaria en pacientes mayores de 14 años con leucemias agudas es la hospitalización en habitaciones con filtros HEPA y presión positiva. Esta intervención no solo es la más efectiva, además sirve para ahorro de costos al sistema de salud colombiano.

9. Referencias bibliográficas.

1. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, Morrison VA, Dummer S, Denning DW, et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. abril de 2000;30(4):696-709.
2. Segal BH. Aspergillosis. N Engl J Med. 30 de abril de 2009;360(18):1870-84.
3. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. Haematologica. agosto de 2006;91(8):1068-75.
4. Racil Z, Weinbergerova B, Kocmanova I, Muzik J, Kouba M, Drgona L, et al. Invasive aspergillosis in patients with hematological malignancies in the Czech and Slovak republics: Fungal Infection Database (FIND) analysis, 2005-2009. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. febrero de 2013;17(2):e101-109.
5. Pini G, Faggi E, Donato R, Sacco C, Fanci R. Invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients and the influence of hospital renovation. Mycoses. marzo de 2008;51(2):117-22.

6. Burwen DR, Lasker BA, Rao N, Durry E, Padhye AA, Jarvis WR. Invasive aspergillosis outbreak on a hematology-oncology ward. *Infect Control Hosp Epidemiol.* enero de 2001;22(1):45-8.
7. Dewhurst AG, Cooper MJ, Khan SM, Pallett AP, Dathan JR. Invasive aspergillosis in immunosuppressed patients: potential hazard of hospital building work. *BMJ.* 6 de octubre de 1990;301(6755):802-4.
8. Perraud M, Piens MA, Nicoloyannis N, Girard P, Sepetjan M, Garin JP. Invasive nosocomial pulmonary aspergillosis: risk factors and hospital building works. *Epidemiol Infect.* octubre de 1987;99(2):407-12.
9. Toft N, Schmiegelow K, Klausen TW, Birgens H. Adult acute lymphoblastic leukaemia in Denmark. A national population-based retrospective study on acute lymphoblastic leukaemia in Denmark 1998-2008. *Br J Haematol.* abril de 2012;157(1):97-104.
10. Kanamori H, Rutala WA, Sickbert-Bennett EE, Weber DJ. Review of fungal outbreaks and infection prevention in healthcare settings during construction and renovation. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 de agosto de 2015;61(3):433-44.
11. Ng TTC, Robson GD, Denning DW. Hydrocortisone-enhanced growth of *Aspergillus* spp.: implications for pathogenesis. *Microbiology.* 1 de septiembre de 1994;140(9):2475-9.
12. Denning DW, O'Driscoll BR, Hogaboam CM, Bowyer P, Niven RM. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. *Eur Respir J.* marzo de 2006;27(3):615-26.
13. Lee SH, Lee BJ, Jung DY, Kim JH, Sohn DS, Shin JW, et al. Clinical manifestations and treatment outcomes of pulmonary aspergilloma. *Korean J Intern Med.* marzo de 2004;19(1):38-42.
14. Tasci S, Glasmacher A, Lentini S, Tschubel K, Ewig S, Molitor E, et al. Pseudomembranous and obstructive *Aspergillus* tracheobronchitis - optimal diagnostic strategy and outcome. *Mycoses.* enero de 2006;49(1):37-42.
15. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 de junio de 2008;46(12):1813-21.
16. Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, Strom BL, Lusk EJ, Cassileth PA. Prolonged Granulocytopenia: The Major Risk Factor for Invasive Pulmonary Aspergillosis in Patients with Acute Leukemia. *Ann Intern Med.* 1 de marzo de 1984;100(3):345-51.

17. Martino R, Subirá M, Rovira M, Solano C, Vázquez L, Sanz GF, et al. Invasive fungal infections after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: incidence and risk factors in 395 patients. *Br J Haematol*. febrero de 2002;116(2):475-82.
18. Montesinos P, Rodríguez-Veiga R, Boluda B, Martínez-Cuadrón D, Cano I, Lancharro A, et al. Incidence and risk factors of post-engraftment invasive fungal disease in adult allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients receiving oral azoles prophylaxis. *Bone Marrow Transplant*. noviembre de 2015;50(11):1465-72.
19. Lortholary O, Gangneux J-P, Sitbon K, Lebeau B, de Monbrison F, Le Strat Y, et al. Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: the SAIF network (2005-2007). *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. diciembre de 2011;17(12):1882-9.
20. Harrison N, Mitterbauer M, Tobudic S, Kalhs P, Rabitsch W, Greinix H, et al. Incidence and characteristics of invasive fungal diseases in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2015;15:584.
21. Shi J, Pei X, Luo Y, Tan Y, Tie R, He J, et al. Invasive fungal infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: single center experiences of 12 years. *J Zhejiang Univ Sci B*. septiembre de 2015;16(9):796-804.
22. Tang J-L, Kung H-C, Lei W-C, Yao M, Wu U-I, Hsu S-C, et al. High Incidences of Invasive Fungal Infections in Acute Myeloid Leukemia Patients Receiving Induction Chemotherapy without Systemic Antifungal Prophylaxis: A Prospective Observational Study in Taiwan. *PloS One*. 2015;10(6):e0128410.
23. Corzo-León DE, Satlin MJ, Soave R, Shore TB, Schuetz AN, Jacobs SE, et al. Epidemiology and outcomes of invasive fungal infections in allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients in the era of antifungal prophylaxis: a single-centre study with focus on emerging pathogens. *Mycoses*. junio de 2015;58(6):325-36.
24. Lin S-J, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis Case-Fatality Rate: Systematic Review of the Literature. *Clin Infect Dis*. 2 de enero de 2001;32(3):358-66.
25. Montagna MT, Lovero G, Coretti C, Martinelli D, Delia M, De Giglio O, et al. SIMIFF study: Italian fungal registry of mold infections in hematological and non-hematological patients. *Infection*. febrero de 2014;42(1):141-51.
26. Girmenia C, Micozzi A, Piciocchi A, Gentile G, Di Caprio L, Nasso D, et al. Invasive fungal diseases during first induction chemotherapy affect

complete remission achievement and long-term survival of patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Res.* abril de 2014;38(4):469-74.

27. Garcia-Vidal C, Peghin M, Cervera C, Gudiol C, Ruiz-Camps I, Moreno A, et al. Causes of death in a contemporary cohort of patients with invasive aspergillosis. *PloS One.* 2015;10(3):1-10.

28. Aisner J, Schimpff SC, Bennett JE, Young VM, Wiernik PH. Aspergillus infections in cancer patients. Association with fireproofing materials in a new hospital. *JAMA.* 26 de enero de 1976;235(4):411-2.

29. Arnow PM, Andersen RL, Mainous PD, Smith EJ. Pulmonary aspergillosis during hospital renovation. *Am Rev Respir Dis.* julio de 1978;118(1):49-53.

30. Lentino JR, Rosenkranz MA, Michaels JA, Kurup VP, Rose HD, Rytel MW. Nosocomial aspergillosis: a retrospective review of airborne disease secondary to road construction and contaminated air conditioners. *Am J Epidemiol.* septiembre de 1982;116(3):430-7.

31. Sarubbi FA, Kopf HB, Wilson MB, McGinnis MR, Rutala WA. Increased recovery of *Aspergillus flavus* from respiratory specimens during hospital construction. *Am Rev Respir Dis.* enero de 1982;125(1):33-8.

32. Grossman ME, Fithian EC, Behrens C, Bissinger J, Fracaro M, Neu HC. Primary cutaneous aspergillosis in six leukemic children. *J Am Acad Dermatol.* febrero de 1985;12(2 Pt 1):313-8.

33. Krasinski K, Holzman RS, Hanna B, Greco MA, Graff M, Bhogal M. Nosocomial fungal infection during hospital renovation. *Infect Control IC.* julio de 1985;6(7):278-82.

34. Weems JJ, Davis BJ, Tablan OC, Kaufman L, Martone WJ. Construction activity: an independent risk factor for invasive aspergillosis and zygomycosis in patients with hematologic malignancy. *Infect Control IC.* febrero de 1987;8(2):71-5.

35. Hopkins CC, Weber DJ, Rubin RH. Invasive aspergillus infection: possible non-ward common source within the hospital environment. *J Hosp Infect.* enero de 1989;13(1):19-25.

36. Sehulster L, Chinn RYW, CDC, HICPAC. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep Cent Dis Control.* 6 de junio de 2003;52(RR-10):1-42.

37. Opal SM, Asp AA, Cannady PB, Morse PL, Burton LJ, Hammer PG. Efficacy of infection control measures during a nosocomial outbreak of

disseminated aspergillosis associated with hospital construction. *J Infect Dis.* marzo de 1986;153(3):634-7.

38. Chang CC, Cheng AC, Devitt B, Hughes AJ, Campbell P, Styles K, et al. Successful control of an outbreak of invasive aspergillosis in a regional haematology unit during hospital construction works. *J Hosp Infect.* mayo de 2008;69(1):33-8.

39. Berthelot P, Loulergue P, Raberin H, Turco M, Mounier C, Tran Manh Sung R, et al. Efficacy of environmental measures to decrease the risk of hospital-acquired aspergillosis in patients hospitalised in haematology wards. *Clin Microbiol Infect.* agosto de 2006;12(8):738-44.

40. Cooper EE, O'Reilly MA, Guest DI, Dharmage SC. Influence of building construction work on *Aspergillus* infection in a hospital setting. *Infect Control Hosp Epidemiol.* julio de 2003;24(7):472-6.

41. Loschi M, Thill C, Gray C, David M, Bagatha M-F, Chamseddine A, et al. Invasive aspergillosis in neutropenic patients during hospital renovation: effectiveness of mechanical preventive measures in a prospective cohort of 438 patients. *Mycopathologia.* junio de 2015;179(5-6):337-45.

42. Fournel I, Sautour M, Lafon I, Sixt N, Løllivier C, Dalle F, et al. Airborne *Aspergillus* contamination during hospital construction works: efficacy of protective measures. *Am J Infect Control.* abril de 2010;38(3):189-94.

43. Nihtinen A, Anttila V-J, Richardson M, Meri T, Volin L, Ruutu T. The utility of intensified environmental surveillance for pathogenic moulds in a stem cell transplantation ward during construction work to monitor the efficacy of HEPA filtration. *Bone Marrow Transplant.* septiembre de 2007;40(5):457-60.

44. Özen M, Yılmaz G, Co kun B, Topçuo lu P, Öztürk B, Gündüz M, et al. A Quasi-Experimental Study Analyzing the Effectiveness of Portable High-Efficiency Particulate Absorption Filters in Preventing Infections in Hematology Patients during Construction. *Turk J Haematol Off J Turk Soc Haematol.* 5 de marzo de 2016;33(1):41-7.

45. Oren I, Haddad N, Finkelstein R, Rowe JM. Invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients during hospital construction: before and after chemoprophylaxis and institution of HEPA filters. *Am J Hematol.* abril de 2001;66(4):257-62.

46. Araujo R, Carneiro A, Costa-Oliveira S, Pina-Vaz C, Rodrigues AG, Guimaraes JE. Fungal infections after haematology unit renovation: evidence of clinical, environmental and economical impact. *Eur J Haematol.* mayo de 2008;80(5):436-43.

47. Chabrol A, Cuzin L, Huguet F, Alvarez M, Verdeil X, Linas MD, et al. Prophylaxis of invasive aspergillosis with voriconazole or caspofungin during

building work in patients with acute leukemia. *Haematologica*. junio de 2010;95(6):996-1003.

48. Dahlén T, Kalin M, Cederlund K, Nordlander A, Björkholm M, Ljungman P, et al. Decreased invasive fungal disease but no impact on overall survival by posaconazole compared to fluconazole prophylaxis: a retrospective cohort study in patients receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia/myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol*. febrero de 2016;96(2):175-80.

49. Pagano L, Verga L, Busca A, Martino B, Mitra ME, Fanci R, et al. Systemic antifungal treatment after posaconazole prophylaxis: results from the SEIFEM 2010-C survey. *J Antimicrob Chemother*. noviembre de 2014;69(11):3142-7.

50. Cho S-Y, Lee D-G, Choi J-K, Lee H-J, Kim S-H, Park S-H, et al. Cost-benefit Analysis of Posaconazole Versus Fluconazole or Itraconazole as a Primary Antifungal Prophylaxis in High-risk Hematologic Patients: A Propensity Score-matched Analysis. *Clin Ther*. septiembre de 2015;37(9):2019-27.

51. Chan TSY, Marcella SW, Gill H, Hwang Y-Y, Kwong Y-L. Posaconazole vs fluconazole or itraconazole for prevention of invasive fungal diseases in patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome: a cost-effectiveness analysis in an Asian teaching hospital. *J Med Econ*. 2016;19(1):77-83.

52. Zhao YJ, Khoo AL, Tan G, Teng M, Tee C, Tan BH, et al. Network Meta-analysis and Pharmacoeconomic Evaluation of Fluconazole, Itraconazole, Posaconazole, and Voriconazole in Invasive Fungal Infection Prophylaxis. *Antimicrob Agents Chemother*. enero de 2016;60(1):376-86.

53. Fung M, Kim J, Marty FM, Schwarzinger M, Koo S. Meta-Analysis and Cost Comparison of Empirical versus Pre-Emptive Antifungal Strategies in Hematologic Malignancy Patients with High-Risk Febrile Neutropenia. *PLOS ONE*. 10 de noviembre de 2015;10(11):e0140930.

54. Heng S-C, Slavin MA, Al-Badriyeh D, Kirsas S, Seymour JF, Grigg A, et al. Pharmacoeconomic evaluation of fluconazole, posaconazole and voriconazole for antifungal prophylaxis in patients with acute myeloid leukaemia undergoing first consolidation chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*. julio de 2013;68(7):1669-78.

55. Papadopoulos G, Hunt S, Prasad M. Adapting a global cost-effectiveness model to local country requirements: posaconazole case study. *J Med Econ*. 2013;16(3):374-80.

56. Edejer TT-T, World Health Organization, editores. Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis. Geneva: World Health Organization; 2003. 312 p.
57. O'Sullivan AK, Weinstein MC, Pandya A, Thompson D, Langston AA, Perfect JR, et al. Cost-effectiveness of posaconazole versus fluconazole for prevention of invasive fungal infections in U.S. patients with graft-versus-host disease. *Am J Health Syst Pharm.* 15 de enero de 2012;69(2):149-56.
58. Stam WB, O'Sullivan AK, Rijnders B, Lugtenburg E, Span LFR, Janssen JJWM, et al. Economic evaluation of posaconazole vs. standard azole prophylaxis in high risk neutropenic patients in the Netherlands. *Eur J Haematol.* diciembre de 2008;81(6):467-74.
59. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* febrero de 2008;46(3):327-60.
60. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med.* 25 de enero de 2007;356(4):348-59.
61. Leonardelli F, Macedo D, Dudiuk C, Cabeza MS, Gamarra S, Garcia-Effron G. Aspergillus fumigatus Intrinsic Fluconazole Resistance Is Due to the Naturally Occurring T301I Substitution in Cyp51A. *Antimicrob Agents Chemother.* septiembre de 2016;60(9):5420-6.
62. Morgenstern GR, Prentice AG, Prentice HG, Ropner JE, Schey SA, Warnock DW. A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with haematological malignancies. U.K. Multicentre Antifungal Prophylaxis Study Group. *Br J Haematol.* junio de 1999;105(4):901-11.
63. Harousseau JL, Dekker AW, Stamatoullas-Bastard A, Fassas A, Linkesch W, Gouveia J, et al. Itraconazole oral solution for primary prophylaxis of fungal infections in patients with hematological malignancy and profound neutropenia: a randomized, double-blind, double-placebo, multicenter trial comparing itraconazole and amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother.* julio de 2000;44(7):1887-93.
64. Kintzel PE, Rollins CJ, Yee WJ, List AF. Low itraconazole serum concentrations following administration of itraconazole suspension to critically ill allogeneic bone marrow transplant recipients. *Ann Pharmacother.* febrero de 1995;29(2):140-3.
65. Saag M. Itraconazole oral solution: pharmacokinetics and absorption. *AIDS Patient Care STDs.* febrero de 1997;11 Suppl 1:S16-17.

66. Diagnostico Situación Farmacéutica Nacional 2011.pdf [Internet]. [citado 31 de octubre de 2016]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Políticas%20Farmaceuticas/Pol%C3%ADtica%20farmac%C3%A9utica/Documentos%20soporte/Diagnostico%20Situaci%C3%B3n%20Farmac%C3%A9utica%20Nacional%202011.pdf>
67. Cárdenas MX, Cortes JA, Parra CM. Presencia de Aspergillus spp. en áreas de riesgo en pacientes trasplantados en un hospital universitario. Rev Iberoam Micol. 2008;25(4):232. 236.
68. cifras-financieras-del-sector-salud -boletin-numero-11.pdf [Internet]. [citado 10 de agosto de 2016]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VP/FS/cifras-financieras-del-sector-salud%20-boletin-numero-11.pdf>
69. Política de Atención Integral en Salud [Internet]. [citado 29 de julio de 2016]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/modelo-pais-2016.pdf>

ANEXOS

Anexo 1.

Medidas de prevención para disminuir la AI en Hospital Pablo Tobón Uribe durante los procesos de construcción hospitalaria.

1. Ambiente protector para pacientes en habitaciones con presión positiva y filtros HEPA (3 en el hospital)

Las características de este ambiente protector son las siguientes:

- Filtros HEPA con 99,97% de eficiencia para remover partículas de 0,3 micras o más.
- Flujo de aire dirigido, el aire entra por un lado y sale por el lado opuesto de la habitación.
- Presión de aire positiva con una diferencia entre la habitación y el corredor de 2,5 atmósferas de presión.
- Mantener 12 o más recambios de aire por hora.
- Adecuado sellamiento de la habitación.
- Mantener y monitorizar diariamente una presión positiva en áreas de ambiente protector.

- Minimizar las actividades que puedan causar aerolización de esporas (Como aspirar dentro de las habitaciones o barrer)
- Uso de mascarillas de alta eficiencia denominadas N95, cuando el paciente se encuentre por fuera del ambiente protector.

2. Medidas para minimizar las esporas de hongos.

- Monitorizar los sistemas de ventilación, para evaluar remoción de partículas y exceso de humedad.
- Mantenimiento adecuado de entradas y salidas de aire.
- Remoción de los nidos de pájaros cercanos a las salidas de aire.
Instalación y mantenimiento adecuado de los filtros de aire acondicionado

3. Medidas sobre el personal asistencial.

- Crear un equipo multidisciplinario que incluya personal de prevención de infecciones para coordinar medidas preventivas proactivas para reducir la exposición a esporas.
- Dar educación a trabajadores de la salud y al grupo de construcción sobre infecciones adquiridas por aerosoles.
- Realizar una evaluación del riesgo para valorar la exposición potencial a conteos altos de esporas de hongos en pacientes de alto riesgo.
- Realizar vigilancia para detección de casos de AI en la población de riesgo.
- Realizar una investigación epidemiológica, cada vez que se detecte un caso de AI.

4. Recomendaciones ambientales en las áreas de hospitalización de pacientes de alto riesgo.

- Evitar muebles y tapetes tapizados en áreas donde estén los pacientes de riesgo.
- Evitar métodos de limpieza que dispersen el polvo.
- Evitar flores frescas y plantas en maceta en las habitaciones de los pacientes.
- Sellamiento de las ventanas de las habitaciones.
- Cierre de los ductos de aire.
- Restricciones en el paso de peatones entre áreas cercanas a la construcción y sitio hospitalario de pacientes de alto riesgo.

5. Medidas para mitigar el polvo desde las áreas de construcción.

- Se acondicionaron taladros para los anclajes de contención, para trabajar siempre con agua y evitar el material particulado.
- La obra cuenta con un cerramiento perimetral de todos sus costados y contra el HPTU para disminuir contaminación.
- Los vehículos tienen autorización para entrar a la obra deben cumplir toda la normatividad del tránsito encaminada a cuidar el medio ambiente.
- En la etapa a cielo abierto se protegieron los taludes con mortero.
- Protección de vías y senderos con humectación.
- Protección de terrazas provisionales con humectación.
- Protección de taludes temporales con plástico.

Anexo 2

Fotografías de mitigación de polvo durante la construcción.

1. Cubiertas plásticas



2. Protección de material petreo



3. Protección de talud



4. Riego de vía



5. Imprimante asfáltico



6. Sistemas de riego



Anexo 3

Criterios diagnósticos de aspergilosis invasiva según la EORTC

1. Infección fúngica invasiva probada.

Requiere la demostración de elementos fúngicos en el tejido enfermo.

- Análisis microscópico de material estéril.

Análisis histopatológico, cito patológico o examen directo en microscopio de especímenes obtenidos por aspiración con aguja o biopsia en la cual se evidencian hifas que pueden estar acompañadas por evidencia de daño tisular asociado.

- Cultivos de material estéril.

Recuperación de mohos en cultivos de especímenes obtenidos por un procedimiento estéril de un sitio con alteración clínica o radiológica consistente con proceso infeccioso, excluyendo lavado bronco alveolar, senos de cavidad craneana y orina. Hemocultivos con crecimiento de mohos (por ej. *Fusarium sp*) en el contexto de proceso infeccioso compatible. (El aislamiento de *Aspergillus sp* en sangre representa de manera invariable una contaminación)

2. Infección fúngica invasiva probable.

Requiere factores asociados con el huésped, características clínicas y evidencia micológica presente.

3. Infección fúngica posible.

Se incluyen los casos con factores del huésped apropiados y suficiente evidencia clínica consistente con infección fúngica invasiva, pero sin soporte micológico

- Factores del huésped.
 - Historia reciente de neutropenia con menos de 500 neutrófilos absolutos por más de 10 días, temporalmente relacionados con aparición de infección fúngica.

- Receptor de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.
- Uso prolongado de corticosteroides con una dosis promedio mínima de 0.3 mg/kg/día de prednisona o su equivalente por más de 3 semanas.
- Tratamiento con otros inmunosupresores reconocidos de células T como son ciclosporina, bloqueadores de factor de necrosis tumoral, anticuerpos monoclonales específicos como (alemtuzumab) o análogos nucleosidos durante los últimos 90 días.
- Inmunodeficiencia severa heredada (como enfermedad granulomatosa crónica o inmunodeficiencia combinada severa)
- Criterios Clínicos.
 - Compromiso de tracto respiratorio inferior por enfermedad fúngica.
 - La presencia de 1 de los siguientes 3 signos en tomografía:
 - Lesiones circunscritas densas, con o sin signo del halo.
 - Signo del aire creciente.
 - Cavidad

Traqueobronquitis.

- Ulceración traqueobronquial.
- Nódulos.
- Pseudomembranas.
- Placas o escaras vistas en análisis broncoscópico.

Infección sino nasal.

- Imagen que muestre sinusitis más uno de los siguientes signos:
 - Dolor agudo localizado (Incluyendo dolor irradiado al ojo)
 - Úlcera nasal con escaras negras.
 - Extensión desde los senos paranasales a través de las barreras óseas incluyendo la órbita.
 - Infección en sistema nervioso central.
 - Uno de los 2 signos siguientes:
 - Realce meníngeo en resonancia o tomografía.
 - Lesiones focales en las imágenes.

- Criterios micológicos.
 - Test directo (citología, microscopia directa o cultivo).
 - Mohos en esputo, lavado bronco alveolar, cepillado bronquial, o muestras de aspirado de senos paranasales, indicado por uno de los siguientes:
 - Presencia de elementos fúngicos indicadores de mohos.
 - Recuperación por cultivo de mohos (*Aspergillus*, *Fusarium*, *Zygomycetos*, o *Scedosporium*).
 - Test indirecto (Detección de antígeno o constitutivos de pared celular)

Aspergilosis.

- Antígeno de galactomanano detectado en plasma, suero, lavado bronco alveolar o líquido cefalorraquídeo.
- Otras infecciones fúngicas invasivas.
- Beta 2 glucano detectado en suero.

Para tener el diagnóstico de infección fúngica invasiva probable requiere la presencia de un factor del huésped, un criterio clínico y un criterio micológico.

Los casos que tengan criterios de factores del huésped y criterios clínicos pero que no se encuentren criterios micológicos serán considerados Infección fúngica posible.

Anexo 4.

Instrumento de recolección de la información

1 Datos de Identificación.

- Número de Historia clínica_____.
- Número de documento de identidad_____.
- Genero. 1_____ Mujer. 2._____ Hombre.
- Edad en años al momento de la hospitalización_____.

2 Características basales.

- Diagnóstico. 1._____ Leucemia mieloide aguda.
2._____ Leucemia linfoide aguda.
- Estado de la enfermedad en el momento del ingreso a la hospitalización
1. _____ En diagnóstico.
2. _____ En remisión completa de la enfermedad.
3. _____ En recaída de la enfermedad.
- Tratamiento oncológico recibido.
1. _____ Quimioterapia de inducción.
2. _____ Quimioterapia de consolidación.
3. _____ Quimioterapia de rescate.
4. _____ Tratamiento paliativo.
5. _____ Trasplante de médula ósea.

3 Factores de riesgo para infección por *Aspergillus*.

- ~ Número de días de neutropenia menores de 1000_____.
- ~ Número de episodios de hospitalización previa_____.

4 Medidas de protección ambiental durante hospitalización.

0._____ Si (Hospitalizado del 1 de abril del 2014 al 31 de diciembre del 2015)

1._____ No. (Hospitalizado del 1 agosto del 2013 al 31 marzo del 2014)

5 Medidas adicionales de protección contra infección por aspergilosis invasiva

~ Hospitalización en habitación con presión positiva y filtros HEPA

0._____ Si.

1._____ No.

~ Profilaxis anti fúngica con posaconazol

0. _____ Si.

1. _____ No.

6 Diagnóstico de aspergilosis invasiva

0._____ No

1._____ Si.

7 Estancia hospitalaria en días_____.

8 Estado del paciente al momento del alta.

0. _____Vivo.

1. _____Muerto.

9 Costos del episodio de hospitalización en pesos_____.

